

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 773922 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **773922**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07C

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **23.12.1977**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **23.12.1977**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **29.06.1978**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

28.12.1976 DE 265114

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Troponwerke GmbH & Co KG, Köln, TOWN UNKNOWN, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Etschenberg, Eugen, BRD, SAKSA, (DE)

2 • Opitz, Wolfgang, BRD, SAKSA, (DE)

3 • Raddatz, Siegfried, Germany, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Uusia dehydro-oligopeptidejä, menetelmä niiden valmistamiseksi sekä niiden käyttö lääkeaineina

Nya dehydro-oligopeptider, förfarande för deras framställning samt deras användning som läkemedel

Troponwerke GmbH & Co., Köln, Länsi-Saksa.

23

Uusia dehydro-oligopeptidejä, menetelmä niiden valmistamiseksi sekä niiden käyttö lääkeaineina - Nya dehydro-oligopeptider, förfarande för deras framställning samt deras användning som läkemedel

On tunnettua, että hyvin erilaisilla aineilla voidaan aikaansaada kasvaimia ja kudoksia liuottava vaikutus; sellaisten yhdisteiden yleinen myrkyllisyys on kuitenkin useimmiten niin suuri, että terapeuttisesti hyvin valvottavissa olevia käsittelymahdollisuuksia, jotka eivät vielä enemmän vahingoittaisi potilaita, tuskin on olemassa.

Tämä keksintö koskee uusia dehydro-oligopeptidejä, joilla ei ole edellä mainittuja yleismyrkyllisten vaikutusten varjopuolia ja joilla on voimakas kasvaimia ja/tai kudoksia liuottava vaikutus yleisen siedettävyyden ollessa hyvä.

Toistaiseksi ei tunneta dehydro-oligopeptidejä kemiallisesti lähellä olevia aineita, joilla olisi vastaava vaikutus. Vastaavien indikaatioiden yhteydessä käytettäviä kaupan olevia tuotteita ovat solujen kasvua ehkäisevät aineet, jolloin tässä yhteydessä mainittakoon esimerkkinä syklofosfamidi.

Kaikkien tähän asti käytössä olleiden aineiden yleinen myrkyllisyys on äärimmäisen suuri. Tämä on usein niin selvä, että hoidon keskeyttäminen tulee välttämättömäksi ja syöpäsairaudet johtavat tämän vuoksi usein kuolemaan.

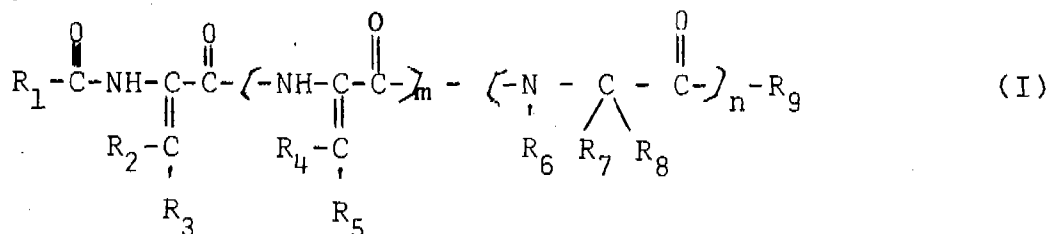
Esimerkkinä yleisestä myrkyvaikutuksesta mainittakoon tässä syklofosfamidin myrkyllinen vaikutus. Näin selostavat X.H.N. Tattersall ja J.S. Tobias artikkelissa The Lancet 1976/II, No. 7994, sivulla 1071: "Monien syövänehkäisyaineiden yhteydessä kaksi kertaa suurempi annos kuin se, joka tappaa 10 % eläimistä (LD_{10}), on kuolettava 90 %:lle eläimistä (LD_{90}). Tutkijoilla Frei ja Freireich (Advances in Chemotherapy 2 (1965), 269) oli tilaisuus dokumentein todistaa syklofosfamidin tapaisten aineiden käytön merkitys annoksina, jotka lähentelivät myrkyllisyysarvoa (LD_{10}). Näiden kokeiden ratkaisevana merkityksenä oli havaittu solukuolleisuuden eksponenttiaalinen kohoaminen annoksen aritmeettisen suurenemisen ollessa vähäinen. Syklofosfamidin LD_{10} -annos tappoi syöpäsoluista 99,999 %, kahdeksannen osan tästä annoksesta (joka oli paljon toksittomampi) tappaessa syöpäsoluista vain 90 % ollen tämän vuoksi kliinisesti 5 log tehottomampi.

Tämä havainto on perustana yleisesti levinneelle käsitykselle, että syövän kemiallinen hoito tehoaa vain jos se on yleistoksinen."

Tämä keksintö koskee edelleen menetelmää uusien dehydro-oligopeptidien valmistamiseksi sekä niiden käyttöä lääkeaineina, erityisesti kasvaimia ja/tai kudoksia liuottavina aineina.

Dehydro-oligopeptidien käyttö lääkeaineina ei ole vielä toistaiseksi tullut tunnetuksi.

On keksitty, että uusilla dehydro-oligopeptideillä, joiden yleiskaava on



jossa

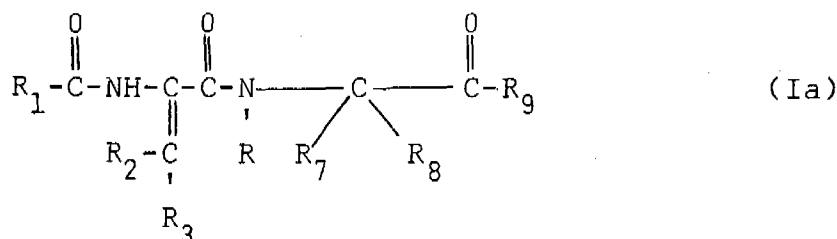
R_1 vastaa mahdollisesti substituoitua alkyyli- tai alkenyyli-ryhmää, mahdollisesti substituoitua aryyli-ryhmää,

mahdollisesti substituotua heterosyklistä rengasta,
 mahdollisesti substituotua aralkyyli- tai aralkenyyliryhmää tai
 karbamoyyliryhmää,
 R_2 vastaa vetyatomia tai pientä alkyyliryhmää,
 R_3 vastaa mahdollisesti substituotua heterosyklistä rengasta,
 mahdollisesti substituotua aryyliiryhmää,
 mahdollisesti substituotua aralkenyyl- tai aralkyyliiryhmää,
 etyyliiryhmää,
 sykloalkyyliiryhmää tai
 R_2 ja R_3 yhdessä vastaavat syklopentylideeni-, sykloheksylideeni-,
 syklopentenylideeni- tai sykloheksenylideeniryhmää,
 R_4 vastaa vetyatomia tai
 pientä alkyyliryhmää, jossa on yksi tai kaksi hiiliatomia,
 R_5 substituotua fenyyliiryhmää,
 mahdollisesti substituotua aralkenyyliryhmää tai
 mahdollisesti substituotua heterosyklistä rengasta,
 R_6 vetyatomia tai
 alkyyliryhmää tai R_6 ja R_7 yhdessä alkyleeniketjua, jossa on
 kolme - neljä hiiliatomia,
 R_7 substituotua bentsyyliiryhmää,
 hydroksimetyyli-, metyylietioetyyli-, karbamoyylietioetyyli-, karboksi-
 etyyliiryhmää tai
 R_7 ja R_8 yhdessä alkyleeniketjua, jossa on neljä - viisi hiiliatomia,
 R_8 vetyatomia tai
 R_8 ja R_7 yhdessä alkyleeniketjua, jossa on neljä - viisi hiiliatomia,
 R_9 hydroksyyliiryhmää tai aminoryhmää,
 mahdollisesti substituotua alkyliaminoryhmää,
 mahdollisesti substituotua aryyliaminoryhmää,
 mahdollisesti substituotua aralkyyliaminoryhmää,
 mahdollisesti substituotua typpiä sisältävää heterosyklistä
 rengasta, jossa on viisi-kuusi rengasjäsentä, jossa voi olla
 lisä-heteroatomi,
 mahdollisesti substituotua aralkoksiiryhmää,
 mahdollisesti substituotua alkoksiiryhmää,
 mahdollisesti substituotua aryylioksiiryhmää,
 mahdollisesti substituotua alkylietioiryhmää tai
 mahdollisesti substituotua hydratsiinoryhmää,
 m ja n kumpikin vastaa lukua 0 tai lukua 1 siten, että molemmat luvut

eivät saa samanaikaisesti vastata lukua 0, ja jolloin - mikäli R_1 vastaa metyyliryhmää, R_2 vetyatomia, R_3 fenyyli-ryhmää, m lukua 0, R_6 vetyatomia, R_9 hydroksyyli-ryhmää, R_8 vetyatomia ja n lukua 1 - R_7 ei saa vastata 4-hydroksi-bentsyyli-tähdettä, sekä niiden fysiologisesti hyväksyttävillä suoloilla (mikäli R_9 vastaa hydroksyyli-ryhmää) on yllättävän voimakas, selväpiirteinen kudoksia ja kasvaimia liuottava vaikutus.

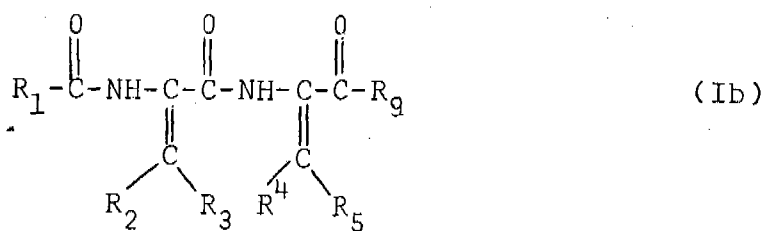
Keksinnön mukaiset dehydro-oligo-peptidit vaikuttavat huomattavalla tavalla biologisiin kudoksiin, jotka ehkäisevät tai häiritsevät normaalien biologisten toimintojen kulkua.

Mikäli yleiskaavassa (I) m vastaa lukua 0 ja n lukua 1, seurauksena on yleiskaavasta (I) johdettavissa oleva rakennetyyppi:



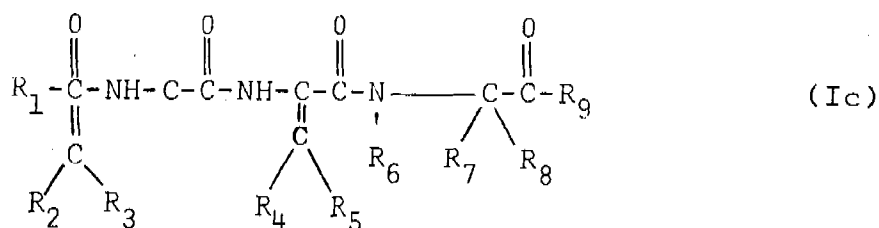
jolloin kaavassa Ia tähteillä R_1 , R_2 , R_3 , R_6 , R_7 , R_8 ja R_9 on edellä mainittu merkitys.

Mikäli yleiskaavassa (I) m vastaa lukua 1 ja n lukua 0, seurauksena on yleiskaavasta (I) johdettavissa oleva rakennetyyppi:



jolloin kaavassa (Ib) tähteillä R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 ja R_9 on edellä mainittu merkitys.

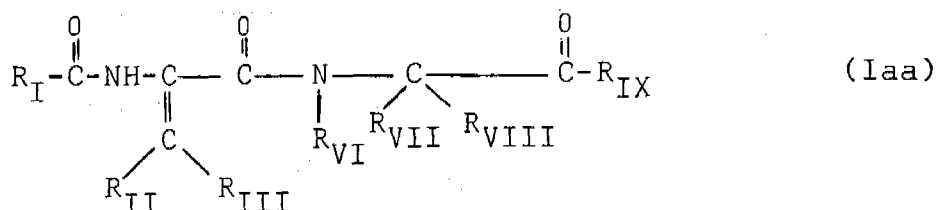
Mikäli yleiskaavassa (I) sekä m että myöskin n vastaavat lukua 1, seurauksena on seuraava yleiskaavasta (I) johdettavissa oleva rakennetyyppi:



jolloin tähteillä $R_1 - R_9$ on edellä mainittu merkitys.

Erityisen ensisijaiset yhdisteet kuuluvat johdannaisrakennetyyppeihin (Ia) ja (Ib) ja erityisesti rakennetyyppiin (Ia).

Erityisen ensisijaisia rakennetyypin (Ia) mukaisia yhdisteitä ovat seuraavat yhdisteet, joiden kaava on:



jossa

R_I vastaa alkyyliryhmää, jossa on yksi - neljä hiiliatomia, fenyylitai styryyliryhmää,

R_{II} vetyatomia,

R_{III} tienyylitähdettä, furyylitähdettä, sykloalkyyli-tähdettä, jossa on viisi tai kuusi hiiliatomia,

R_{VT} vetyatomia,

R_{VII} 4-hydroksibentsyyliähdettä, 4-nitrobentsyyliähdettä tai 4-klooribentsyyliähdettä, 2-metyylimerkaptoetyyliähdettä tai karboksimeetyyliähdettä,

 R_{VIII} vetyatomia ja

R_{IX} hydroksyyli-ryhmää tai alkoksiryhmää, jossa on yksi - neljä hiiliatomia.

sekä niiden fysiologisesti hyväksyttävät suolat.

Kaavoissa I, Ia, Ib ja Ic tähteillä $R_1 - R_9$ on seuraavassa esitettävät ensisijaiset merkitykset:

Mahdollisesti substituoitu alkyyliryhmä R_1 merkitsee yleis-
kaavassa I suora- tai sivuketjuista mahdollisesti substituoitua
alkyyli-tähdettä, jossa on lähinnä yksi - kuusi hiiliatomia.

Esimerkkeinä mainittakoon metyyli-, propyyli-, i-propyyli-, butyyli-, i-butyli-, n-pentyyli- ja i-pentyyli-tähde. Kussakin niistä voi olla substituentteina yksi - kolme halogeeniatomia, lähinnä fluori- tai klooriatomia, alkoksiryhmää, joissa on yksi - kolme hiiliatomia, lähinnä metoksiryhmä tai heterosyklinen rengas, lähinnä tienyyli-ryhmä.

Mahdollisesti substituoitu aryyyliryhmä R_1 merkitsee fenyyli- tai naftyyyliryhmää, jossa voi olla substituentteina yksi - kolme halogeeniatomia, lähinnä kloori- tai fluoriatomia, alkyyli- tai alkoksiryhmää, joissa on yksi - kolme hiiliatomia, hydroksyyyliryhmää, trifluorimetyyliryhmää tai nitroryhmä.

Mahdollisesti substituoitu heterosyklinen rengas R_1 merkitsee viisi-seitsemän jäsenistä heterosyklistä rengasta, jossa voi olla yksi - kaksi typpi- happi- tai rikkiatomia. Esimerkkeinä mainittakoon pyridyyli-, tienyyli-, furyyli-, pyrrolyyli-, oksatsolyyli- ja imidatsolyylitähde, joissa kussakin voi lisäksi olla substituentteina yksi - kaksi halogeeniatomia, alkyyli- tai alkoksiryhmää, joissa on lähinnä yksi - neljä hiiliatomia.

Mahdollisesti substituoitu aralkyyli- tai aralkenyyliryhmä R_1 merkitsee ryhmää, jossa on kahdeksan - kaksitoista hiiliatomia, erityisesti mahdollisesti substituoitua bentsyyli- ja styryyliryhmää. Niissä voi olla substituentteina yksi - kolme halogeeniatomia, erityisesti kloori- tai fluoriatomia, alkyyli- tai alkoksiryhmää, joissa on lähinnä yksi - kolme hiiliatomia, erityisesti metyyli- ja metoksi-ryhmiä, hydroksyyli-ryhmiä tai pieniä asyylioksisryhmää; niissä voi edelleen olla substituentteina halogeenialkyyli-ryhmiä, lähinnä trifluorimetyyliryhmä.

Pieni alkyyliryhmä R_2 tai R_4 merkitsee alkyyliryhmää, jossa on yksi - neljä hiiliatomia ja erityisesti metyyli-ryhmää tai etyyli-ryhmää.

Mahdollisesti substituoitu heterosyklinen rengas R_3 merkitsee tyydytettyä tai tyydyttämätöntä heterosyklistä rengasta, jossa on viisi-seitsemän rengasjäsentä, jossa voi olla yksi - kaksi heteroatomia, kuten esimerkiksi typpi-, happi- ja rikkiatomia. Esimerkkeinä mainittakoon pyrrolyyli-, tienyyli-, furyyli-, oksatsolyyli-, tiatsolyyli-, imidatsolyyli-, piperidinyyli-, morfolinyyli- ja pyridinyylitähde, lähinnä tienyyli- ja furyylitähde. Niissä voi kussakin olla substituentteina yksi-kolme halogeeniatomia, lähinnä kloori- tai fluoriatomia, alkyyli- tai alkoksiryhmiä, joissa on erityisesti yksi - kaksi hiiliatomia tai esimerkiksi nitroryhmä.

Mahdollisesti substituoitu aryyyliryhmä R_3 merkitsee lähinnä fenyyli- tai naftyyyliryhmää, jossa voi olla substituentteina esimerkiksi yksi - kolme halogeeniatomia, lähinnä kloori- tai fluoriatomia, alkyyli- tai alkoksiryhmää, joissa on yksi - neljä hiiliatomia, hydroksyyli-ryhmää tai nitroryhmä.

Mahdollisesti substituoitu aralkyyli- tai aralkenyyli-ryhmä R_3 merkitsee lähinnä fenyylialkyyli- tai fenyylialkenyyli-ryhmää, jossa on seitsemänkymmenen hiiliatomia. Esimerkkeinä mainittakoon bentsyyli-, fenyyli-etyyli- ja styryyli-ryhmä; niissä voi olla substituentteina yksi - kolme halogeeniatomia, alkyyli- tai alkoksiryhmää, joissa on enintään neljä hiiliatomia tai nitro-ryhmä.

Sykloalkyyli-ryhmä R_3 merkitsee sykloalkyyli-ryhmää, jossa on lähinnä neljä - kuusi hiiliatomia, kuten esimerkiksi syklobutyyli-, syklopentyyli- tai erityisesti sykloheksyyli-ryhmää, jossa voi olla substituentteina esimerkiksi yksi - kaksi pienalkyyli-ryhmää, joissa on yksi kolme hiiliatomia.

Substituoitu fenyyli-ryhmä R_5 merkitsee, että fenyyli-ryhmässä voi olla substituentteina yksi - kolme halogeeniatomia, erityisesti kloori- tai fluoriatomia, yksi - kolme alkyyli- tai alkoksiryhmää, joissa on lähinnä yksi - kolme hiiliatomia, nitro- ja dialkyyliaminoryhmää, erityisesti dimetyyliaminoryhmää.

Mahdollisesti substituoitu aralkenyyli-ryhmä R_5 merkitsee aralkenyyli-ryhmää, jossa on lähinnä kahdeksan - kymmenen hiiliatomia, erityisesti styryyli-ryhmää, jossa voi olla substituentteina yksi - kolme halogeeniatomia, hydroksiryhmää, nitro-ryhmää, alkyyli- tai alkoksiryhmää, joissa on lähinnä yksi - kolme hiiliatomia.

Mahdollisesti substituoitu heterosyklinen rengas R_5 on rengas, jossa on viisi - seitsemän rengasjäsentä ja yksi - kaksi typpiatomia, happiatomia tai rikkiatomia. Siinä voi olla substituentteina yksi - kolme halogeeniatomia, hydroksiryhmää, nitro-ryhmää, alkyyli- tai alkoksiryhmää, joissa on lähinnä yksi - kolme hiiliatomia.

Substituoidulla bentsyyli-ryhmällä R_7 tarkoitetaan bentsyyli-ryhmää, jossa voi olla substituentteina yksi tai kaksi halogeeniatomia, erityisesti kloori- ja fluoriatomia, hydroksyyli-ryhmää, nitro-ryhmää, alkoksiryhmää tai alkyyli-ryhmää, joissa on lähinnä yksi - kolme hiiliatomia.

Mahdollisesti substituoitu alkyyliaminoryhmä R_9 merkitsee suora- tai sivuketjuista tyydytettyä tai tyydyttämätöntä monoalkyyli- tai dialkyyliaminoryhmää, jossa on lähinnä yksi - kymmenen, erityisesti yksi - kuusi hiiliatomia. Esimerkkeinä mainittakoon metyyliamino-, dimetyyliamino-, etyyliamino-, dietyyliamino-, propyyliamino-, isopropyyliamino-, butyyliamino-, pentyyliamino- ja heksyyliaminoryhmä sekä 1,1-dimetyyli-2-propinyyliaminoryhmä.

Aryyliaminoryhmä R_9 merkitsee erityisesti fenyyliamino- tai naftyyliaminoryhmää.

Aralkyyliaminoryhmä R_9 merkitsee bentsyyliamino- tai fenetyyliaminotähdettä.

Aryylioksiryhmä R_9 merkitsee erityisesti fenyylioksiryhmää tai naftyylioksiryhmää.

Alkoksiryhmä R_9 merkitsee lähinnä metoksi-, etoksi-, propoksi-, isopropoksi-, butoksi-, isobutoksi-, sekundääristä butoksi-, tertiääristä butoksi- tai pentoksiryhmää, erityisesti metoksi- ja etoksiryhmää.

Aralkoksiryhmä R_9 merkitsee lähinnä bentsyylioksi- ja fenetyylioksiryhmää.

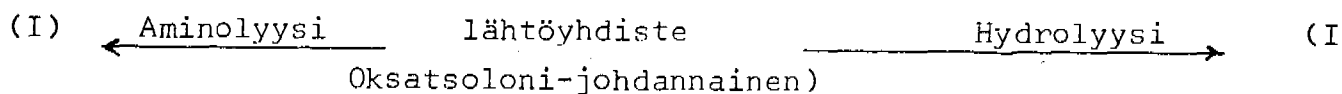
Typpeä sisältävä heterosyklinen rengas R_9 , jossa on viisi - seitsemän rengasjäsentä, merkitsee lähinnä pyrrolidiini-, pyrryyli-, oksatsolinyyli-, tiatsolinyyli-, piperidiini-, morfolinyylitähdettä, erityisesti morfilinyylitähdettä.

R_9 :llä merkityissä alkyyliamino-, aralkyyliamino-, alkoksi-, aroylioksi-, aralkyylioksi-, aroyliaminoryhmissä ja heterosyklisissä renkaissa voi olla substituentteina esimerkiksi yksi - kolme halogeeniatomia, hydroksyyliä, nitro-, aroyli-, pien- alkyyliamino- tai piendialkyyliamino-, alkyyli- tai alkoksiryhmää, joissa on yksi - neljä hiiliatomia.

R_6 :n vastatessa yhdessä R_7 :n kanssa alkyleeniryhmää, jossa on kaksi - kolme hiiliatomia, merkitsee, että tähän voi muodostua pyrrolidiini- tai piperidiinirengas.

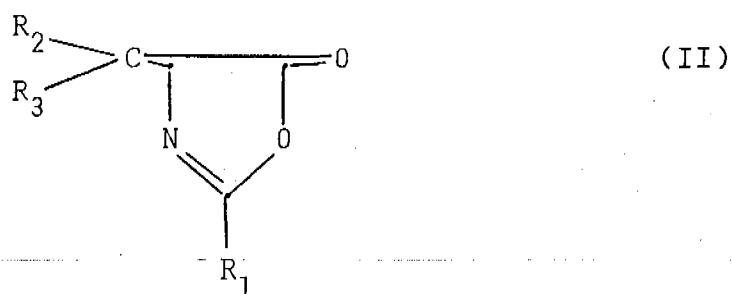
R_7 :n vastatessa yhdessä R_8 :n kanssa alkyleeniryhmää, jossa on neljä - viisi hiiliatomia, merkitsee, että tähän voi muodostua sykloheksyyli- tai lähinnä syklopentyylirengas.

Edelleen on keksitty, että keksinnön mukaisia yhdisteitä, jotka ovat yleiskaavan (I) mukaisia, jossa substituentteilla R_1 - R_9 , m ja n on edellä esitetty merkitys, saadaan joko hydrolysoimalla tai aminolysoimalla vastaavia 2,4-disubstituoituja 5(4H)-oksatsoloneja yleisperiaatteen

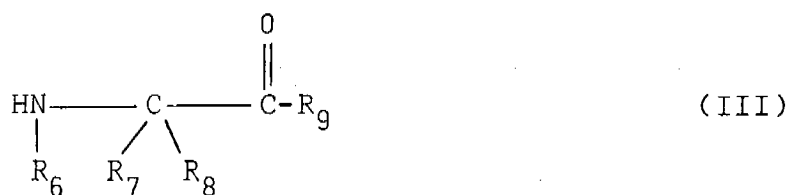


mukaisesti.

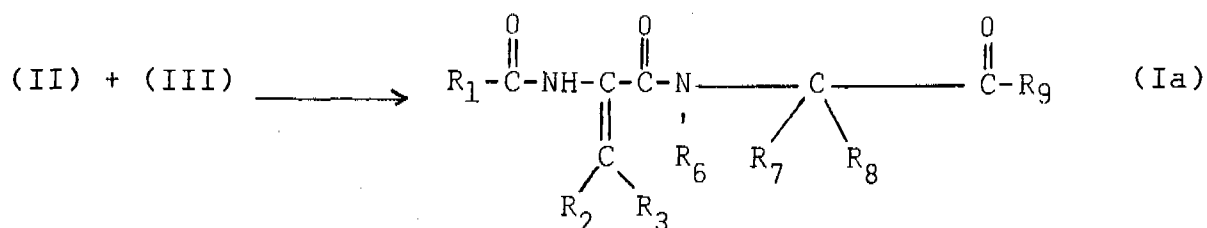
Siinä tapauksessa, että tarkoituksena on valmistaa yleiskaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa $m = 0$ ja $n = 1$, oksatsolonien, joiden yleiskaava on



jossa R_1 :llä, R_2 :lla ja R_3 :lla on edellä mainittu merkitys, annetaan reagoida yhdisteiden kanssa, joiden yleiskaava on

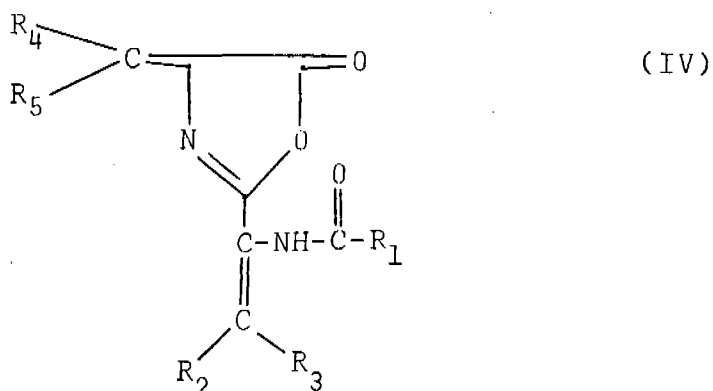


jossa substituentteilla $\text{R}_6 - \text{R}_9$ on edellä esitetty merkitys, yleisen reaktioyhtälön

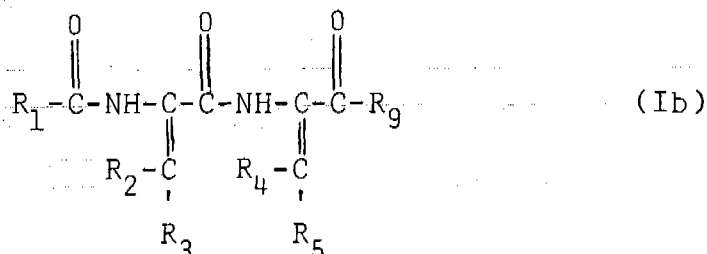


jossa substituentteilla $\text{R}_1 - \text{R}_3$ ja $\text{R}_6 - \text{R}_9$ on edellä esitetty merkitys, mukaisesti (aminolyysi).

Yhdisteiden valmistamiseksi, jotka ovat yleiskaavan (I) mukaisia, jossa $m = 1$ ja $n = 0$, suoritetaan oksatsolonien, joiden yleiskaava on



jossa substituentteilla $R_1 - R_5$ on edellä mainittu merkitys, hydrolyyttinen lohkaaisu (hydrolyysi) ja saadaan yhdisteitä, joiden yleiskaava on



jossa substituentteilla R_1, R_2, R_3, R_4 ja R_5 on edellä mainittu merkitys ja R_9 vastaa hydroksyyli ryhmää.

Yhdisteiden valmistamiseksi, jotka ovat yleiskaavan (I) mukaisia, jossa m ja n merkitsevät lukua 1, yleiskaavan (III) mukaisten yhdisteiden annetaan reagoida yleiskaavan (IV) mukaisten yhdisteiden kanssa (aminolyysi).

Yleiskaavan IV mukaisen yhdisteen hydrolyysi tapahtuu sekoittamalla tai varastoimalla laimentimien läsnäollessa.

Laimentimina voidaan käyttää sekä polaarisia aproottisia että myöskin proottisia orgaanisia laimentimia. Polaarisisina aproottisina laimentimina mainittakoon esimerkiksi ketonit, kuten esim. asetoni, metyylietyyliketoni, dietyyliketoni ja sykliset eetterit (tetrahydrofuraani, dioksaani). Erityisen ensisijaisia ovat asetoni ja tetrahydrofuraani.

Polaarisina proottisina laimentimina mainittakoon esimerkiksi vesi ja pienimolekyyliset alkoholit kuten metanoli, etanoli, propanoli tai isopropanoli.

Reaktio suoritetaan tarkoituksenmukaisimmin happamien tai emäksisten katalyyttien läsnäollessa.

Happamina katalyytteinä voidaan käyttää vahvoja epäorgaanisia happoja kuten suolahappoa tai rikkihappoa tai vahvoja orgaanisia happoja kuten bentseenisulfonihappoa tai tolueenisulfonihappoa.

Emäksisinä katalyytteinä ovat osoittautuneet hyviksi epäorgaaniset emäkset kuten natrium- tai kaliumhydroksidi sekä vahvat orgaaniset emäkset kuten trietyyliamiini. Erityisen ensisijaisia ovat natriumhydroksidi ja kaliumhydroksidi.

Reaktiolämpötiloja voidaan vaihdella avarissa rajoissa. Työskentely tapahtuu yleensä lämpötilavälillä 0° ja 70°C , lähinnä välillä $10^\circ - 30^\circ\text{C}$.

Käytettäessä työtä suoritettaessa happamia katalyyttejä, tyydyttävän hydrolysoitumisen aikaan saamiseksi riittävät vähäiset katalyyttimäärät; jos suoritus tapahtuu emäksisiä katalyyttejä käyttäen, on osoittautunut edulliseksi käyttää 1 mooli emästä moolia kohden oksatsolonia.

Reaktioaika vaihtelee; sen pituus on välillä 15 minuuttia - 180 minuuttia, erityisesti kolmekymmentä - 120 minuuttia. Jatkokäsittely tapahtuu normaalisti tekemällä reaktioliuos happameksi laimeilla epäorgaanisten happojen tai vahvempien orgaanisten happojen vesiliuoksilla ja haihduttamalla orgaaninen laimennin pois, jolloin reaktiotuote yleensä saostuu erilleen, joka tuote tämän jälkeen kiteytetään uudelleen tavallisesti käytettävistä orgaanisista liuottimista, esim. mainiten laimennetuista alkoholeista, etyyliasetaatista. Saannot ovat yleensä hyvät ja ovat normaalisti suurempia kuin 70 %.

Yleiskaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistus aminolyytin avulla yhdisteistä (II) tai (IV) yhdisteen (III) läsnä ollessa tapahtuu sekoittamalla reaktiokomponentteja laimentimissa.

Laimentimiksi soveltuvat orgaaniset nesteet, jotka ovat polaarisia ja veden kanssa sekoittuvia. Esimerkkeinä mainittakoon asetoni, metyylietyyliketoni, dietyyliketoni, alkoholit, sykliset eetterit kuten dioksaani ja tetrahydrofuraani. Erittäin edullisiksi ovat osoittautuneet asetoni ja tetrahydrofuraani.

Keksinnön mukaisen menetelmän suoritus tapahtuu tarkoituksenmukaisimmin emäksisten katalyyttien läsnäollessa. Erityisen edulliseksi on osoittautunut natriumhydroksidi.

Jos oksatsolonin kondensoitumisosapuolina käytetään vapaita aminohappoja, yhtä moolia kohden oksatsolonia käytetään lähinnä mooli aminohappoa ja mooli natriumhydroksidia. Reaktiolämpötiloja voidaan vaihdella tietyllä alueella; yleensä työ tapahtuu välillä 0° ja 80°C , lähinnä välillä $10-30^{\circ}\text{C}$, koska korkeammassa lämpötiloissa tapahtuu sivureaktioita ja saannot muodostuvat vähäisemmiksi.

Reaktioaika vaihtelee ja on 30 minuutin - usean päivän pituinen, normaalisti yksi - kolme tuntia. Jatkokäsittely tapahtuu suodattamalla reaktioliuos ja tekemällä happameksi laimeilla mineraalihapoilla, erityisen edullista on käyttää mooli mineraalihappoa yhtä moolia kohden käytettyä NaOH :a. Reaktiotuotteiden eristäminen tapahtuu tavallisesti haihduttamalla orgaaninen laimennin pois vakuu-

missa, jolloin reaktiotuote saostuu, joka tuote kiteytetään uudelleen haihtuvista orgaanisista liuottimista kuten laimennetuista alkoholeista tai asetonista.

Kun keksinnön mukainen menetelmä suoritetaan käyttämällä oksatsolonin reaktio-osapuolina aminohappojen johdannaisia - esim. aminohappoestereitä tai -amideja -, työn suoritus tapahtuu tarkoituksenmukaisimmin emäksisiä katalyyttejä käyttämättä, koska sivureaktioina voi tapahtua esteritai amidiyhdisteiden hydrolyyttisistä pilkkoutumisia.

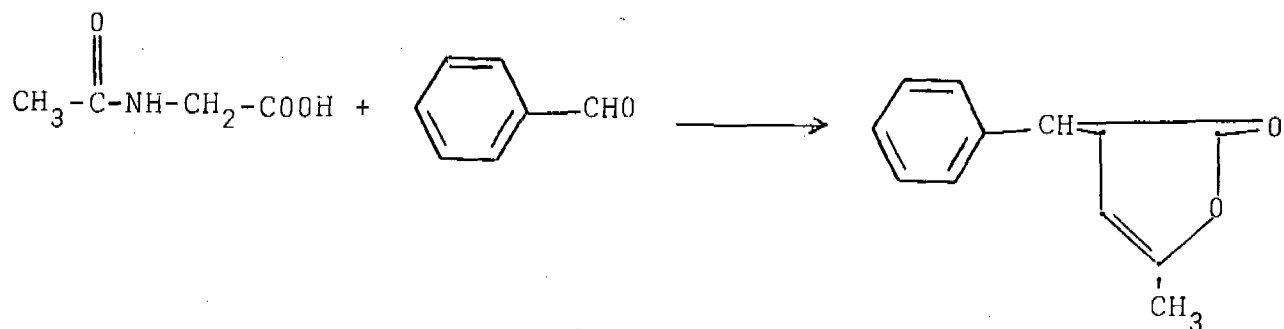
Puhtauden ja saantojen perusteella eräissä tapauksissa osoitettiin tarkoituksenmukaiseksi käyttää kondensoinnissa yleiskaavan (III) ($R_g = CH$) mukaisen vapaan aminohapon asemesta vastaavaa esteritä ja lohkaista esteriryhmä sen jälkeen hydrolyyttisesti tunnetulla tavalla.

Mikäli reaktioajat ovat erittäin pitkiä, ei pidä - kuten optisten kiertoarvojen perusteella voidaan todeta - sulkea pois osittaista rasemisointia.

Yhdisteet voivat esiintyä sekä rasemaattimuodossa että myös eristettyjen optisten isomeerien muodossa, joilla on määrätty absoluuttinen konfiguraatio. Synteesin yhteydessä, esim. syntetisoitaessa N-bentsoyylidehydrofenyyli-alanyyli-leusiinimetyyliestereitä, voi esiintyä lisäksi cis-trans-isomeereja. Eräissä tapauksissa, esim. N-asetyylidehydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-L-tyrosiinin yhteydessä, syntyy lähinnä vain yhtä isomeeria, kuten ^{13}C -NMR-spektroskopian avulla oli osoitettavissa.

Yleiskaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseen käytettävät lähtöyhdisteet (II), (IV) vastaavat 2,4-disubstituoidut 5(4H)-oksatsolonit ovat osittain kirjallisuuden perusteella tunnettuja. Ellei niitä tunneta, niitä voidaan valmistaa kirjallisuudessa selostettujen menetelmien mukaisesti.

Esimerkkinä selostettakoon tässä asetyyliyglysiinin reaktio bentsaldehydin kanssa. Reaktio tapahtuu yhtälön



mukaisesti.

Reaktio tapahtuu sekoittamalla molempia komponentteja ekvimoollisuhteessa kondensointiaineen, normaalisti etikkahappoanhydridin, joka toimii samalla liuottimena, ja emäksisen komponentin kuten natriumasetaatin läsnäollessa. Seoksen oltua paikoillaan usean tunnin ajan jatkokäsittely tapahtuu laimentamalla vedellä ja kiteyttämällä saostunut 4-bentsylideeni-2-metyyli-5(4H)-oksatsoloni uudelleen etyyliasetaatti/petrolieetteri-seoksesta.

Seuraavassa esitetään lisäesimerkkejä lähtöyhdisteistä, joita voidaan valmistaa edellä olevan reaktioyhtälön mukaisesti.

Kaavan (II) mukaisina 5(4H)-oksatsoloni-lähtöyhdisteinä mainittakoon: 2-metyyli-4-(2-tenylideeni)-5-(4H)-oksatsoloni, sp. 130-132°C; 2-metyyli-4-(2-naftyyylimetyyleeni)-5(4H)-oksatsoloni, sp. 132-133°C; 4-sykloheksyyylimetyyleeni-2-fenyyli-5(4H)-oksatsoloni, sp. 114°C; 4-bentsylideeni-2-trifluorimetyyli-5(4H)-oksatsoloni, öljyä; 2-fenyyli-4-(2-tenylideeni)-5(4H)-oksatsoloni, sp. 178°C; 2-(3-pyridyyli)-4-(2-tenylideeni)-5(4H)-oksatsoloni, sp. 193°C; 4-(1-metyyli-3-fenyyli-2-propenylideeni)-2-fenyyli-5(4H)-oksatsoloni, sp. 125°C; 4-tenylideeni-2-(3-trifluorimetyylifenyyli)-5(4H)-oksatsoloni, sp. 156°C; 4-(2-sykloheksenylideeni)-2-fenyyli-5(4H)-oksatsoloni, sp. 100°C; 4-(1-metyyli-2-fenyylietyylideeni)-2-fenyyli-5(4H)-oksatsoloni, sp. 63°C; 4-(α -metyyllibentsylideeni)-2-fenyyli-5(4H)-oksatsoloni, sp. 105,5°C; 4-sykloheksylideeni-2-fenyyli-5(4H)-oksatsoloni, sp. 136°C; 2-bentsyyli-4-(2-tenylideeni)-5(4H)-oksatsoloni, sp. 97-100°C; 2-kinnamenyyli-4-bentsylideeni-5(4H)-oksatsoloni, sp. 131-135°C; 2-fenyyli-4-(α -metyyli-2-fenylideeni)-5(4H)-oksatsoloni, sp. 154°C; 2-metyyli-4-bentsylideeni-5(4H)-oksatsoloni, sp. 148-150°C; 2-metyyli-4-(3-nitro-4-asetoksibentsylideeni)-5(4H)-oksatsoloni, sp. 164°C; 2-metyyli-4-(4-metyyllibentsylideeni)-5(4H)-oksatsoloni, raakatuotetta; 2-metyyli-4-(2-furfurylideeni)-5(4H)-oksatsoloni, raakatuotetta (kirjallisuudessa mainittu tuote); 2-metyyli-4-(3-fenyyli-2-propylideeni)-5(4H)-oksatsoloni, raakatuotetta; 2-(1-propenyyli)-4-(2-tenylideeni)-5(4H)-oksatsoloni, sp. 131-132°C; 2-(2-(3,4,5-trimetoksifenyyli)vinyyli)-4-(2-tenylideeni)-5(4H)-oksatsoloni, sp. 163°C; 2-metyyli-4-(5-nitrotenylideeni-2)-5(4H)-oksatsoloni, kirjallisuudessa mainittu tuote;

2-(2-tienyyli)-4-(2-tenylideeni)-5(4H)-oksatsoloni, sp. 174°C;
 2-fenyyli-4-(4-pyridyylimetyyleeni)-5(4H)-oksatsoloni, sp. 237-239°C;
 2-(4-nitrofenyyli)-4-(2-fenylideeni)-5(4H)-oksatsoloni, sp. 182-183°C;
 2-(2-tienyyylimetyyli)-4-(2-tienylideeni)-5(4H)-oksatsoloni, sp. 104°C;
 2-fenyyli-4-(1-metyylipropylideeni)-5(4H)-oksatsoloni, kirjallisuudessa mainittu tuote.

Kaavan IV mukaisina 5(4H)oksatsoloni-lähtötuotteina mainittakoon:

2-(1-asetamido-2-fenyyli)-4-(4-dimetyyliaminobentsylideeni)-5(4H)-oksatsoloni, sp. 253-254°C;
 2-(1-asetamido-2-fenyylivinyyli)-4-(4-hydroksibentsylideeni)-5(4H)-oksatsoloni, sp. 187-189°C;
 2-(1-asetamido-2-fenyylivinyyli)-4-(4-fluoribentsylideeni)-5(4H)-oksatsoloni, raakatuotetta;
 2-(1-asetamido-2-fenyylivinyyli)-4-(4-nitrobentsylideeni)-5(4H)-oksatsoloni, sp. 235-241°C;
 2-(1-asetamido-2-fenyylivinyyli)-4-(4-klooribentsylideeni)-5(4H)-oksatsoloni, sp. 216-219°C;
 2-(1-asetamido-2-(2-tienyyli)vinyyli)-4-(2-tenylideeni)-5(4H)-oksatsoloni, sp. 229°C;
 2-(1-asetamido-2-fenyylivinyyli)-4-(5-metyylitenylideeni-2)-5(4H)-oksatsoloni, sp. 185-187°C;
 2-(1-asetamido-2-(2-tienyyli)vinyyli)-4-(4-metyyli-2-tenylideeni)-5(4H)-oksatsoloni, sp. 217°C;
 2-(1-asetamido-2-fenyylivinyyli)-4-(3-klooribentsylideeni)-5(4H)-oksatsoloni, sp. 207-208°C.

Lähtöyhdisteinä käytetyt kaavan III mukaiset yhdisteet (lähinnä aminohapot ja niiden amidit tai esterit) ovat tunnettuja kirjallisuuden perustella.

Esimerkkeinä mainittakoon:

glysiini, alaniini, leusiini, proliini, fenyylialaniini, tyrosiini, seriini, treoniini, kysteiini, metioniini, glutamiini, asparagiinihappo, glutamiinihappo, 1-aminosyklopentaanikarbonihappo, tyrosiini-N-metyyliamidi, fluorialaniini, p-nitrofenyylialaniini, tyrosiini-tert.-butyyliesteri, tyrosiinimetyyliesteri, tyrosiiniamidi, -bentsyyliamidi, -heksyyliamidi, tyrosiinietyyliesteri.

Mikäli lähtöyhdisteinä käytettäviä aminohappoja ja niiden amideja tai estereitä ei tunneta, niitä voidaan valmistaa tunnetuin menetelmin.

Esimerkkeinä keksinnön mukaisista yhdisteistä mainittakoon:

N-asetyyli-DL-fenyyli-alanyyli-dehydro-(3-kloorifenyyli)-alaniini,
 N-asetyyli-dehydrofenyyli-alanyyli-D-proliini,
 N-asetyyli-dehydrofenyyli-alanyyli-D-tyrosiini,
 N-asetyyli-dehydrofenyyli-alanyyli-L-metioniini,
 N-asetyyli-dehydrofenyyli-alanyyli-L-asparagiinihappo,
 N-asetyyli-dehydrofenyyli-alanyyli-L-glutamiini,
 N-asetyyli-dehydrofenyyli-alanyyli-DL-3-fluorialaniini,
 N-asetyyli-dehydrofenyyli-alanyyli-L-seriini,
 N-asetyyli-dehydrofenyyli-alanyyli-L-(p-nitrofenyyli)-alaniini,
 N-asetyyli-dehydrofenyyli-alanyyli-DL-(p-kloorifenyyli)-alaniini,
 N-trifluoriasetyyli-dehydrofenyyli-alanyyli-L-tyrosiini,
 N-asetyyli-dehydro-(p-metyylifenyyli)-alanyyli-L-tyrosiini,
 N-bentsoyyli-2-sykloheksyli-deeniglysyli-L-tyrosiini,
 N-bentsoyyli-2-(2-sykloheksenylideeni)-glysyli-L-tyrosiini,
 N-asetyyli-dehydro-3-(2-furyyli)-alanyyli-L-tyrosiini,
 N-asetyyli-dehydro-3-kinnamenyli-alanyyli-L-tyrosiini,
 N-asetyyli-dehydro-3-(2-naftyyli)-alanyyli-L-tyrosiini,
 N-bentsoyyli-dehydro-3-sykloheksyli-alanyyli-L-tyrosiini,
 N-trifluoriasetyyli-dehydrofenyyli-alanyyli-L-tyrosiini-tert.-butyyli-
 esteri,
 N-bentsoyyli-dehydro-3-(2-tienyyli)-alanyyli-L-proliini,
 N-asetyyli-dehydrofenyyli-alaniini-(1-karboksi-1-syklopentyyli)-amidi,
 N-asetyyli-dehydro-3-(2-tienyyli)-alanyyli-L-tyrosiini,
 N-fenasetyyli-dehydro-3-(2-tienyyli)-alanyyli-L-tyrosiini-tert.-bu-
 tyyli-esteri,
 N-fenasetyyli-dehydro-3-(2-tienyyli)-alanyyli-L-tyrosiini,
 N-bentsoyyli-dehydro-3-(2-tienyyli)-alanyyli-L-tyrosiini,
 N-bentsoyyli-dehydro-3-(2-tienyyli)-alanyyli-L-(p-nitrofenyyli)-ala-
 niini,
 N-nikotinyyli-dehydro-3-(2-tienyyli)-alanyyli-L-tyrosiini,
 N-(3-trifluorimetyylibentsoyyli)-dehydro-3-(2-tienyyli)-alanyyli-
 L-tyrosiini,
 N-nikotinyyli-dehydro-3-(2-tienyyli)-alanyyli-L-(p-nitrofenyyli)-
 alaniini,
 N-bentsoyyli-3-metyyli-3-(2-tienyyli)-dehydroalanyyli-L-tyrosiini,
 N-asetyyli-dehydro-3-(2-tienyyli)-alanyyli-D-tyrosiini,

N-bentsoyylidehydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-L-tyrosiinimetyyliesteri,
 N-asetyylidehydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-L-tyrosiinimetyyliesteri,
 N-bentsoyylidehydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-L-tyrosiiniamidi,
 N-bentsoyylidehydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-L-tyrosiini-N'-heksyyli-
 amidi,
 N-bentsoyylidehydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-L-tyrosiini-N'-syklohek-
 syyliamidi,
 N-bentsoyylidehydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-L-tyrosiini-N',N'-
 dimetyyliamidi,
 N-bentsoyylidehydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-L-tyrosiinimorfilidi,
 N-asetyylidehydrofenyyli-alanyylidehydro-(p-nitrofenyyli)alaniini,
 N-asetyylidehydrofenyyli-alanyylidehydro-(p-fluorifenyyli)alaniini,
 N-asetyylidehydrofenyyli-alanyylidehydro-(4-dimetyyliaminofenyyli)-
 alaniini,
 N-asetyylidehydrofenyyli-alanyylidehydro-(3-kloorifenyyli)alaniini,
 N-asetyylidehydrofenyyli-alanyylidehydro-(3-kloorifenyyli)-ala-
 nyyli-L-tyrosiini,
 N-asetyylidehydrofenyyli-alanyyli-D-glutamiinihappo,
 N-bentsoyylidehydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-L-tyrosiinibentsyyliesteri,
 N-bentsoyylidehydro-3-(2-tienyyli)-L-tyrosiini-N'-bentsyyliamidi,
 N-bentsoyylidehydro-3-metyyli-3-kinnamenyylidehydroalanyyli-L-tyrosiini,
 N-asetyylidehydrofenyyli-alanyyli-3-(5-metyylitienyyli-2)dehydroala-
 niini,
 N-asetyylidehydrofenyyli-alaniini-3-(3-kloorifenyyli)dehydroalaniini-
 tiometyyliesteri,
 N-asetyylidehydro-3-(2-tienyyli)alaniinidehydro-3-(2-tienyyli)-
 alaniini,
 N-asetyylidehydro-3-(2-tienyyli)alanyylidehydro-3-(4-nitrofenyyli)-
 alaniini,
 N-(3,4,5-trimetoksikinnamoyyli)dehydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-L-
 tyrosiini,
 N-krotonyylidehydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-L-tyrosiini,
 N-asetyylidehydro-3-(5-nitrotienyyli-2)alanyyli-L-tyrosiini,
 N-(2-tenoyyli)dehydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-L-tyrosiini,
 N-asetyylidehydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-O-metyyli-L-tyrosiini,
 N-asetyylidehydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-L-glutamiinihappo,
 N-asetyylidehydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-3-(2-tienyyli)dehydroala-
 nyyli-L-tyrosiini-tert.-butyyliesteri,

N-asetyyliidehydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-3-(2-tienyyli)dehydroala-
 nyyli-L-tyrosiinibentsyyliesteri,
 N-asetyyliidehydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-3-(2-tienyyli)dehydroala-
 nyyli-L-tyrosiinimetyyliesteri,
 N-asetyyliidehydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-N-metyyli-L-tyrosiinime-
 tyyliesteri,
 N-asetyyliidehydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-N-metyyli-L-tyrosiini,
 N-asetyyliidehydro-3-(3-nitro-4-hydroksifenyli)alanyyli-L-tyrosiini-
 tert.-butyyliesteri,
 N-asetyyliidehydro-3-(3-nitro-4-hydroksifenyli)alanyyli-L-tyrosiini,
 N-bentsoyyliidehydro-3-(4-pyridyyli)alanyyli-L-tyrosiinimetyyliesteri,
 N-bentsoyyliidehydro-3-(4-pyridyyli)alanyyli-L-tyrosiini,
 N-(4-nitrofenyyli)asetyyliidehydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-L-tyrosiini,
 N-(4-nitrofenyyli)asetyyliidehydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-L-tyrosiini-
 metyyliesteri,
 N-asetyyliidehydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-3-(2-tienyyli)dehydroala-
 nyyli-L-tyrosiini-tert.-butyyliesteri,
 N-asetyyliidehydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-3-(2-tienyyli)dehydroala-
 nyyli-L-tyrosiini,
 N-bentsoyyliidehydroisoleusyyli-L-tyrosiinimetyyliesteri,
 N-(2-tienyyli)asetyyliidehydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-L-tyrosiini,
 N-(2-tienyyli)asetyyliidehydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-L-tyrosiini-
 tert.-butyyliesteri,
 N-(2-tienyyli)asetyyliidehydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-L-tyrosiini-
 bentsyyliesteri,
 N-(2-tienyyli)asetyyliidehydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-L-tyrosiini-
 metyyliesteri,
 N-asetyyliidehydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-L-tyrosiinisuolola
 morfoliinin kanssa,
 piperidiinin kanssa,
 etyleenidiamiinin kanssa,
 trietanoliiamiinin kanssa,
 DL-kanavaniinin kanssa,
 L-arginiinin kanssa,
 L-sysiinin kanssa,
 N-asetyyliidehydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-L-tyrosiini-2-dimetyyliamino-
 propyyliamidi,

N-asetyyliidehydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-L-tyrosiiniamidi,
 N-asetyyliidehydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-L-tyrosiinimetyyliamidi,
 N-asetyyliidehydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-L-tyrosiinihydratsidi,
 N-bentsoyyliidehydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-L-tyrosiini-6-aminoheksaaniamidi,
 N-bentsoyyliidehydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-L-tyrosiini-4-aminobutaaniamidi,
 N-bentsoyyliidehydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-L-tyrosiinihydratsidi,
 N-asetyyliidehydrofenyyli-alanyyli-3-(2-tienyyli)dehydroalaniinimetyyliamidi,
 N-asetyyliidehydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-3-metyyli-3-(2-tienyyli)-dehydroalaniiniheksyyliamidi.

Keksinnön mukaisilla vaikutusaineilla on paikallisesti aplikoituna annoksesta riippuva kasvaimia ja kudoksia liuottava vaikutus. Paikallisesti aplikoimisella tarkoitetaan tässä seuraavia aplikointitapoja: ihonalainen, ihonsisäinen, kasvaimensisäinen, kasvaimen ympäristön käsittely ulkoisesti käytettävillä salvoilla, geeleillä, liuoksilla, voiteilla, injektio-liuoksilla ja -suspensioidilla.

Kuolioita syntyy useimmiten aplikointikohtien välittömään alueeseen, satunnaisesti myös kauaksi siitä (lumfogeneeni). Ulospäin puhjetessaan kuolioalueella ei ole esiintynyt mätäistä ainetta pitkienkään aikojen kuluessa, vaikka koeläinten avoimet haavat ovat olleet kosketuksissa rehun, ulosteiden, sahajauhojen ja muiden aineiden kanssa.

Kasvainkudos voi kuitenkin myös nesteytyä täysin vahingoittumattomalla ihon ulkopinnalla.

Immunihemolyyttisen komplementtisysteemin kolmannen komponentin aktiivisuus lisääntyy huomattavasti.

Kuoliokudos on ympäröivän terveen kudoksen terävästi rajoittama; se vaikuttaa sekä makro- että mikroskooppisesti tarkastellen kuin irti meistityltä kappaleelta.

Kuolion koko ei vaikuta koe-eläinten yleiseen käyttäytymiseen. Elimistössä kokonaisuudessaan ei esiinny mitään myrkytysilmiöitä.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden DL_{50} -arvo liikkuu rotilla laskimonsisäisen injektion yhteydessä pikakokeessa suuruusluokaltaan arvon 300 mg/kg tienoilla.

Kaniineille päivittäin 27 päivän aikana annetut 80 mg/kg:n ruiskeannokset eläimet kestivät täysin reaktiottomasti.

Terapeuttisessa käytössä annokset ovat suuruusluokaltaan 1-100 mg kehon painon kiloa kohden, lähinnä 2-40 mg/kg.

Keksinnön mukaisista vaikutusaineista voidaan valmistaa tunnetulla tavalla vaikutustavan edellyttämiä reseptiseoksia kuten salvoja, pastoja, voiteita, liukoisia jauheita, puutereita, emulsioita, suspensioita ja injektiooliuoksia.

Esimerkiksi injektiooliuoksen valmistusta varten keksinnön mukaiset vaikutusaineet liuotetaan mahdollisesti liukenemista välittäviä apuaineita käyttäen laimeisiin fysiologisiin emäksiin ja saatetaan, lisäämällä fysiologisesti hyväksyttäviä happoja, injesoitavaan muotoon liuoksen pH:n ollessa 6,8 - 8,0, erityisesti 7-7,4.

Fysiologisesti hyväksyttävinä emäksinä mainittakoon esim. epäorgaaniset hydroksidit, karbonaatit, vetykarbonaatit, erityisesti vastaavat natrium- ja kaliumyhdisteet.

Fysiologisesti hyväksyttävinä happoina mainittakoon esim. orgaaniset hapot kuten sitruunahappo, oksaalihappo, maitohappo, bentsoehappo, salisyylihappo, etikkahappo tai myös epäorgaaniset hapot kuten esim. laimea suolahappo tai rikkihappo.

Keksinnön mukaisten vaikutusaineiden joukkoon voidaan sekoittaa reseptiseoksiin soveltuvia apuaineita. Tällaisiksi käyvät neutraalit, myrkyttömät ja farmaseuttisesti soveltuvat kiinteät, puolikiinteät ja nestemäiset kantajat, emulgointi- ja dispergointiaineet. Terapeuttisesti vaikuttavan yhdisteen konsentraation on tällöin oltava välillä 1-90 paino-%, lähinnä 5-50 paino-%.

Tämän keksinnön piiriin sisältyvät myös farmaseuttiset valmisteet, jotka myrkyttömien, neutraalien farmaseuttisesti sopivien kantaja-aineiden ohella sisältävät yhtä tai useampaa keksinnön mukaisista vaikutusainetta tai jotka muodostuvat yhdestä tai useammasta keksinnön mukaisesta vaikutusaineesta, samoin kuin näiden valmistusten valmistusmenetelmät.

Tämän keksinnön piiriin sisältyvä myös annostusyksikkömuodossa olevat farmaseuttiset valmisteet. Tämä merkitsee, että valmisteet ovat yksityisinä osina, esim. peräpuikkojen ja ampullien muodossa, joiden vaikutusainepitoisuus vastaa yksittäisen annoksen murto-osaa tai moninkertaa. Annostusyksiköt voivat sisältää

esim. 1, 2, 3 tai 4 yksittäistä annosta tai 1/2, 1/3 tai 1/4 yksittäisestä annoksesta. Yksittäinen annos sisältää lähinnä sellaisen määrän vaikutusainetta, joka annetaan yhtenä antokertana ja vastaa tavallisesti kokonaista, puolta, kolmasosaa tai neljännesosaa päivänannoksesta.

Myrkyttömillä, neutraaleilla, farmaseuttisesti sopivilla kantaja-aineilla tarkoitetaan kiinteitä, puolikiinteitä tai neste-mäisiä laimentimia, täyteaineita ja kaikenlaatuisia reseptiapuaineita.

Ensisijaisina farmaseuttisina valmisteina mainittakoon peräpuikot, injektio-liuokset, suspensiot ja emulsiot, pastat, salvat, geelit, voiteet, liuokset, jauheet ja suihkeet.

Vaikutusaineen tai vaikutusaineiden ohella peräpuikot voivat sisältää tavanomaisia vesiliukoisia tai veteen liukenemattomia kantaja-aineita, esim. polyetyleeniglykolia, rasvoja, esim. kaakao-rasvaa ja korkeampia estereitä (esim. C_{14} -alkoholia C_{16} -rasvahapon kanssa) tai näiden aineiden seoksia.

Salvat, pastat, voiteet ja geelit voivat sisältää vaikutus-aineen tai vaikutusaineiden ohella tavanomaisia kantaja-aineita, esim. eläin- ja kasvisrasvoja, vahoja, parafiinia, tärkkelystä, traganttia, selluloosajohdannaisia, polyetyleeniglykoleja, silikooneja bentsoniitteja, piihappoa, talkkia ja sinkkioksidia tai näiden aineiden seoksia.

Jauheet ja suihkeet voivat sisältää vaikutusaineen tai vaikutusaineiden ohella tavanomaisia kantajia, esim. maitosokeria, talkkia, piihappoa, alumiinihydroksidia, kalsiumsilikaattia ja polyamidijauhetta tai näiden aineiden seoksia. Suihkeet voivat lisäksi sisältää tavanomaisia ponneaineita, esim. kloorifluorihiilivetyjä.

Liuokset ja emulsiot voivat sisältää vaikutusaineen tai vaikutusaineiden ohella tavanomaisia kantajia kuten liuottimia, liukenemista valittavia aineita ja emulgaattoreita, esim. vettä, etyylialkoholia, isopropyylialkoholia, etyylikarbonaattia, etyyli-asetaattia, bentsyylialkoholia, bentsyylibentsoaattia, propyleeni-glykolia, 1,3-butyleeniglykolia, dimetyyli-formamidia, öljyä, erityisesti puuvillasiemenöljyä, maapähkinäöljyä, maissiöljyä, oliivi-öljyä, risiiniöljyä ja seesamiöljyä, glyseriiniä, glyseriini-formaalia, tetrahydrofurfuryylialkoholia, polyetyleeniglykoleja ja sorbitaanin rasvahappoestereitä tai näiden aineiden seoksia.

Parenteraalista aplikointia varten liuokset ja emulsiot voivat olla myös steriilissä ja veren suhteen isotonisessa muodossa.

Suspensiot voivat sisältää vaikutusaineen tai vaikutusaineiden ohella tavanomaisia kantajia kuten nestemäisiä laimentimia, esim. vettä, etyylialkoholia, propyleeniglykolia, suspendointiaineita, esim. etoksiyloituja isostearyylialkoholeja, polyoksietyleenisorbiitti- ja sorbitaaniestereitä, mikrokiteistä selluloosaa, aluminiummetahydroksidia, bentoniittia, agar-agar'ia ja traganttia tai näiden aineiden seoksia.

Edellä mainitut farmaseuttiset valmisteet voivat sisältää keksinnön mukaisten vaikutusaineiden ohella myös muita farmaseuttisia vaikutusaineita.

Edellä mainittujen farmaseuttisten valmisteiden valmistus tapahtuu tavalliseen tapaan tunnetuin menetelmin, esim. sekoittamalla vaikutusainetta tai vaikutusaineita kantaja-aineen tai kantaja-aineiden kanssa.

Tähän keksintöön sisältyy myös keksinnön mukaisten vaikutusaineiden samoin kuin farmaseuttisten valmisteiden, jotka sisältävät yhtä tai useampaa keksinnön mukaista vaikutusainetta, käyttö sellaista ihmis- ja eläinlääketieteen piiriin kuuluvien kudosten käsittelyyn, jotka ehkäisevät tai häiritsevät normaalien biologisten toimintojen kulkua. Sellaisia kudoksia ovat esimerkiksi:

hyvän- ja pahanlaatuiset, luonteeltaan kiinteät ja rakkomaiset kasvaimet, syylät, rauhaskasvaimet, rauhasrakkulakasvaimet; rauhassyövä, kovettuvatyyppiset mukaan luettuina; tyvisolusyövä;

sarkoomat kuten esim. sidekudossarkooma, rasvasarkooma, limasidekudossarkooma, poikkijuovaislihassarkooma, rustosarkooma, imukudossarkooma, verkkosolusarkooma, samoin kuin Hodkin'in tauti; sikiökasvaimet kuten esim. varhaishermosolukasvain, munuaiskasvain, epämuodostumakasvain, kiillekasvain ja retrokasvain, vesisuonikasvain, selkäjänne-, hammas- ja kallokasvain;

epämuodostumakasvaimet kuten esim. imusuonikasvain, luukasvaimet, hermosidekudoskasvaimet; tumasolukasvain, imukudoskasvaimet; maksakasvaimet; nisäsyöpä; kohdunkaulasyöpä; suonikalvosyöpä, lisämunuaisväkäsolukasvain; sileälihaskasvain, androblastooma; koiraseritteinen munasarjakasvain; sertolisolukasvain; jyväiskalvo- ja peitesolukasvain

sukusolu- ja itusolukasvain, munasarjakasvain ja häpysyöpä;
 virtsarakko-, eturauhas- ja rauhassyöpä;
 halkiomatotaudin aiheuttamat kasvaimet;
 tähtisolukasvain, onsikettokasvain;
 varhaishermotukisolukasvaimet, varhaissolukasvain (pikkuaivoissa);
 oligodentrokasvain, varhaishermotukisolukasvain;
 aivokalvokasvain samoin kuin Schwann'in emätinsolukasvaimet;
 häpylisäkekasvain; verisuonikasvain, luunsyöjäsolukasvain, Ewing'in
 kasvain; moninkerta-luuydinkasvain; limasienikasvaimet; Burkitt-kas-
 vain; verisyövät kuten esim. akuuttinen ja krooninen imukuodos-
 verisyöpä, akuuttinen ja krooninen jyvässoluverisyöpä, akuuttinen
 ja krooninen monosyyttiverisyöpä sekä runkosoluverisyöpä;
 tyvisolusyöpä, sidekudossyöpä, lihaskasvain sekä ennen kaikkea
 kirurgisen väliintulon yhteydessä paikallisesti ruiskuttamalla
 käsiksi päästäväissä olevat kaikkien kasvainlajien haarapesäkkeet.

Keksinnön mukaiset yhdisteet osoittautuvat vaikutuksiltaan
 terapeuttisesti arvokkaiksi myös luussyövän yhteydessä; tällöin näi-
 tä on kuitenkin injektoitava erikoislaitteella jopa 600 ik:n yli-
 paineen alaisena.

Lisäksi keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää kaiken-
 laatuisten säikeitä muodostavien kudosten yhteydessä, erityisesti
 käsiteltäessä arpikasvaimia, säärihaavaumia, palohaavaumia, makuu-
 haavaumia sekä känsiä ja kynnensienitauteja, arpikudoksia sekä hoi-
 dettaessa ja pyrittäessä ehkäisemään ennakolta veritulppien ja
 verisuonitukosten muodostumista.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan samoin käyttää syntymä-
 merkkien, talipussikasvaimien ja rasvakasvaimien samoin kuin syvien,
 eräissä tapauksissa avannemärkäpesäkkeiden poistamiseen.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan lisäksi käyttää
 lokeroisten laskimokasvainten ja tuberkuloottisten kasvainten
 regenerointiin.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää myös lepran
 yhteydessä esiintyvien aineenpuutosten ja muiden eri systä syntynei-
 den iho-, limakalvo- tai epiteelipuutosten, erityisesti sellaisten
 puutosten, joita ovat aiheuttaneet bakteeri- ja sieni-infektiot ja
 troopillisten tautien aiheuttajat, kuten esim. leismaniataudit,
 fromboesia, värisienitauti, arvettomaan regenerointiin.

Oheisissa esitetyissä esimerkeissä optisen kierron mittaus
 tapahtui dimetyyliformamidissa, jolloin $c = 2$.

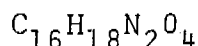
Sulamispisteet määritettiin Tottoli'n laitteessa ja ovat korjaamattomia arvoja.

Seuraavat esimerkit saatiin seuraavan yleisohjeen mukaisesti: 0,025 moolia kondensoitavaa aminohappoa suspendoidaan 10 ml:aan asetonia, lisätään sekoittaen 25 ml 1n NaOH:a ja syntynyt liuos sekoitetaan suspension kanssa, jossa on vastaavasti substituotua 5(4H)-oksatsolonია asetonissa. Aminohapon reaktiokyvystä riippuen seosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa 1/2 - 20 tuntia. Suodatettuun reaktioliuokseen lisätään tämän jälkeen 25 ml 1n HCl:a ja asetoni tislataan pois vakuuissa. Vesifaasista kiteytyy haluttua lopputuotetta, joka kiteytetään uudelleen vesipitoisesta alkoholista.

Esimerkki 1

N-asetyylidehydrofenyyli-alanyyli-D-proliinia

2-metyyli-4-bentsylideeni-5(4H)-oksatsolonista ja D-proliinista. Sp. 151-153°C; $[\alpha]_D^{20}$ -69,6°; saanto 55 % teoreettisesta.



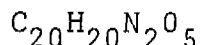
laskettu: C 61,72 %, H 6,15 %, N 9,0 %;

saatu: C 61,75 %, H 6,30 %, N 8,94 %.

Esimerkki 2

N-asetyylidehydrofenyyli-alanyyli-D-tyrosiinia

2-metyyli-4-bentsylideeni-5(4H)-oksatsolonista ja D-tyrosiinista. Sp. 210°C; $[\alpha]_D^{20}$ -43,4° (c = 2; pyridiini); saanto 61,3 % teoreettisesta.



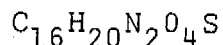
laskettu: C 65,21 %, H 5,47 %, N 7,60 %;

saatu: C 64,56 %, H 5,86 %, N 7,77 %.

Esimerkki 3

N-asetyylidehydrofenyyli-alanyyli-L-metioniinia

2-metyyli-4-bentsylideeni-5(4H)-oksatsolonista ja L-metioniinista. Sp. 91-93°C, $[\alpha]_D^{20}$ -74,4°; saanto 70 % teoreettisesta.



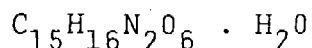
laskettu: C 57,12 %, H 5,99 %, N 8,33 %, S 9,53 %;

saatu: C 57,02 %, H 6,03 %, N 8,40 %, S 9,46 %.

Esimerkki 4

N-asetyylidehydrofenyyli-alanyyli-L-asparagiinihappoa

2-metyyli-4-bentsylideeni-5(4H)-oksatsolonista ja L-asparagiinihaposta. Sp. 182-184°C; $[\alpha]_D^{20}$ -46,65°; saanto 63,5 % teoreettisesta.



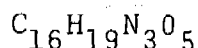
laskettu: C 53,25 %, H 5,36 %, N 8,28 %;

saatu: C 53,48 %, H 4,92 %, N 8,32 %.

Esimerkki 5

N-asetyylidehydrofenyyli-alanyyli-L-glutamiinia

2-metyyli-4-bentsylideeni-5(4H)-oksatsolonista ja L-glutamiinista. Sp. 188°C; -74,5°; saanto 54 % teoreettisesta.



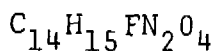
laskettu: C 57,65 %, H 5,75 %, N 12,61 %;

saatu: C 58,17 %, H 5,79 %, N 13,16 %.

Esimerkki 6

N-asetyylidehydrofenyyli-alanyyli-DL-3-fluorialaniinia

2-metyyli-4-bentsylideeni-5(4H)-oksatsolonista ja D,L-3-fluorialaniinista. Sp. 180°C (haj.); saanto 57,7 % teoreettisesta.

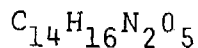


laskettu: C 57,14 %, H 5,14 %, F 6,46 %, N 9,52 %;

saatu: C 57,22 %, H 5,22 %, F 6,30 %, N 9,58 %.

Esimerkki 7

N-asetyyli-4-bentsylideeni-5(4H)-oksatsolonista ja L-seriinistä. Sp. 179°C (haj.); $[\alpha]_D^{20}$ +1,15°; saanto 48,5 % teoreettisesta.



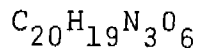
laskettu: C 57,53 %, H 5,52 %, N 9,58 %;

saatu: C 57,48 %, H 5,47 %, N 9,66 %.

Esimerkki 8

N-asetyylidehydrofenyyli-alanyyli-L-(p-nitrofenyyli)alaniinia

2-metyyli-4-bentsylideeni-5(4H)-oksatsolonista ja L-4-nitrofenyyli-alaniinista. Sp. 192-193°C (etanoli/petrolieetteri/isopropyylieetteri-seoksesta); $[\alpha]_D^{20}$ -110,7°; saanto 70,3 % teoreettisesta.



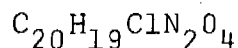
laskettu: C 60,45 %, H 4,82 %, N 10,58 %;

saatu: C 60,40 %, H 4,90 %, N 10,43 %.

Esimerkki 9

N-asetyyliidehydrofenyyli-alanyyli-DL-(p-kloorifenyyli)-alaniinia

2-metyyli-4-bentsylideeni-5(4H)-oksatsolonista ja DL-(4-kloorifenyyli)-alaniinista. Sp. 214-215°C (eetteri/petrolieetteri-seoksesta); saanto 66,9 % teoreettisesta.



laskettu: C 62,10 %, H 4,95 %, Cl 9,17 %, N 7,24 %;

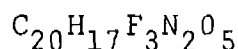
saatu: C 62,39 %, H 5,02 %, Cl 9,14 %, N 7,11 %.

Esimerkki 10

N-trifluoriasetyyliidehydrofenyyli-alanyyli-L-tyrosiinia

2-trifluorimetyyli-4-bentsylideeni-5(4H)-oksatsolonista ja L-tyrosiinista. Sp. 165-175°C; $[\alpha]_D^{20} -57,4^\circ$ (c = 1; dimetyyliformamidi);

saanto 91 % teoreettisesta.



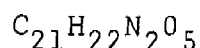
laskettu: C 56,87 %, H 4,06 %, F 13,50 %, N 6,63 %;

saatu: C 56,92 %, H 4,05 %, F 13,40 %, N 6,61 %.

Esimerkki 11

N-asetyyliidehydro(p-metyylifenyyli)-alanyyli-L-tyrosiinia

2-metyyli-4-(4-metyylibentsylideeni)-5(4H)-oksatsolonista ja L-tyrosiinista. Sp. 220-221°C; $[\alpha]_D^{20} -38,5^\circ$; saanto 47,6 % teoreettisesta.



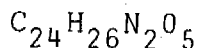
laskettu: C, 65,95 %, H 5,80 %, N 7,33 %;

saatu: C 65,96 %, H 5,80 %, N 7,16 %.

Esimerkki 12

N-bentsoyyli-2-sykloheksylideeniglysyli-L-tyrosiinia

2-fenyyli-4-sykloheksylideeni-5(4H)-oksatsolonista ja L-tyrosiinista. Sp. 121°C; $[\alpha]_D^{20} -0,5^\circ$; saanto 75,8 % teoreettisesta.

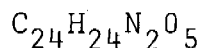


laskettu: C 68,23 %, H 6,20 %, N 6,63 %;

saatu: C 68,16 %, H 6,18 %, N 6,65 %.

Esimerkki 13

N-bentsoyyli-2-(2-sykloheksenylideeni)glysyli-L-tyrosiinia
2-fenyyli-4-(2-sykloheksenylideeni)-5(4H)-oksatsolonista
ja L-tyrosiinista. Sp. 126°C; $[\alpha]_D^{20}$ -5,7°; saanto 60 % teoreettisesta.



laskettu: C 68,56 %, H 5,75 %, N 6,66 %;

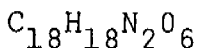
saatu: C 68,46 %, H 5,70 %, N 6,56 %.

Esimerkki 14

N-asetyylihydro-3-(2-furyyli)alanyyli-D-tyrosiinia
2-metyyli-4-(2-furfurylideeni)-5(4H)-oksatsolonista.

Sp. 217°C (etanoli/petrolieetteri-seoksesta);

$[\alpha]_D^{20}$ -29,1°; saanto 31 % teoreettisesta.

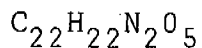


laskettu: C 60,33 %, H 5,06 %, N 7,82 %;

saatu: C 60,37 %, H 5,11 %, N 7,70 %.

Esimerkki 15

N-asetyylihydro-3-kinnamenyylialanyyli-L-tyrosiinia
2-metyyli-4-(3-fenyyli-2-propenylideeni)-5(4H)-oksatsolonista ja L-tyrosiinista. Sp. 220-221°C; $[\alpha]_D^{20}$ -44,2°; saanto 57,3 % teoreettisesta.

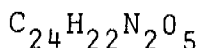


laskettu: C 66,99 %, H 5,62 %, N 7,10 %;

saatu: C 66,80 %, H 5,64 %, N 7,06 %.

Esimerkki 16

N-asetyylihydro-3-(2-naftyyli)alanyyli-L-tyrosiinia
2-metyyli-4-(2-naftyyli-metyyleeni)-5(4H)-oksatsolonista ja L-tyrosiinista. Sp. 221-222°C (etyyliasetatti/isopropanoli-seoksesta petrolieetterillä saostaen); $[\alpha]_D^{20}$ -11,6° (c = 2; metanolista);



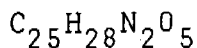
laskettu: C 68,89 %, H 5,30 %, N 6,70 %;

saatu: C 69,04 %, H 5,37 %, N 6,65 %.

Esimerkki 17

N-bentsoyylihydro-3-sykloheksyyli-alanyyli-L-tyrosiinia
2-fenyyli-4-sykloheksyyli-metyyleeni-5(4H)-oksatsolonista

ja L-tyrosiinista. Sp. 126-128°C; $(\alpha)_D^{20} +0,8^\circ$ (c = 1; dimetyyli-formamidi); saanto 60,3 % teoreettisesta.



laskettu: C 68,79 %, H 6,46 %, N 6,42 %;

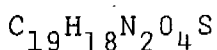
saatu: C 68,59 %, H 6,32 %, N 6,24 %.

Esimerkki 18

N-asetyylidehydrofenyyli-alanyyli-3-(5-metyylitienyyli-2)-dehydroalaniinia

4-(5-metyylitenyylideeni)-2-(1-asetamido-2-fenyylivinyyli)-5(4H)oksatsolonista.

Sp. 193-194°C; saanto: 40 % teoreettisesta.



laskettu: C 61,61 %, H 4,90 %, N 7,56 %, S 8,66 %;

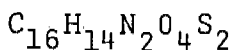
saatu: C 61,54 %, H 4,96 %, N 7,55 %, S 7,70 %.

Esimerkki 19

N-asetyylidehydro-3-(2-tienyyli)-alanyylidehydro-3-(2-tienyyli)-alaniinia

2-(1-asetamido-2-(2-tienyyli)vinyyli)-4-(2-tenyylideeni-5(4H)-oksatsolonista.

Sp.: 218°C; saanto 80 % teoreettisesta.



laskettu: C 53,02 %, H 3,89 %, N 7,73 %, S 17,69 %;

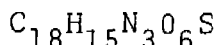
saatu: C 52,99 %, H 3,94 %, N 7,96 %, S 17,70 %.

Esimerkki 20

N-asetyylidehydro-3-(2-tienyyli)-alanyylidehydro-3-(4-nitro-fenyyli)-alaniinia

4-(4-nitrobentsyylideeni)-2-(1-asetamido-2-(2-tienyyli)vinyyli)-5(4H)-oksatsolonista.

Sp.: 196-197°C; saanto: 55,7 % teoreettisesta.



laskettu: C 53,86 %, H 3,77 %, N 10,47 %, S 7,99 %;

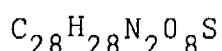
saatu: C 53,80 %, H 3,81 %, N 10,52 %, S 7,85 %.

Esimerkki 21

N-(3,4,5-trimetoksinnamoyyli)-dehydro-3-(2-tienyyli)-alanyyli-L-tyrosiinia

2-(2-(3,4,5-trimetoksifenyyli)vinyyli)-4-(2-tenyylideeni)-5(4H)-oksatsolonista ja L-tyrosiinista.

Sp.: 148-150°C; saanto: 92,2 % teoreettisesta.



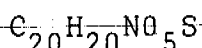
laskettu: C 60,86 %, H 5,11 %, N 5,07 %, S 5,80 %;

saatu: C 60,74 %, H 5,15 %, N 5,07 %, S 5,79 %.

Esimerkki 22

N-krotonyylidehydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-L-tyrosiinia
2-(1-propenyli)-4-(2-tenylideeni)-5(4H)-oksatsolonista ja
L-tyrosiinista.

Sp.: 157°C; saanto: 51 % teoreettisesta.



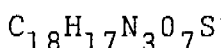
laskettu: C 59,99 %, H 5,03 %, N 7,00 %, S 8,01 %;

saatu: C 60,34 %, H 4,97 %, N 6,63 %, S 7,51 %.

Esimerkki 23

N-asetyylidehydro-3-(5-nitrotienyyli-2)alanyyli-L-tyrosiinia
2-metyyli-4-(5-nitrotenylideeni-2)-5(4H)oksatsolonista
ja L-tyrosiinista.

Sp.: 148-157°C; saanto: 54,6 % teoreettisesta.



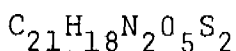
laskettu: C 51,55 %, H 4,09 %, N 10,02 %, S 7,65 %;

saatu: C 51,36 %, H 4,11 %, N 10,01 %, S 7,64 %.

Esimerkki 24

N-(2-tenoyyli)dehydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-L-tyrosiinia
2-(2-tienyyli)-4-(2-tenylideeni)-5(4H)-oksatsolonista ja
L-tyrosiinista.

Sp.: 140-150°C; saanto: 72 % teoreettisesta.



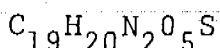
laskettu: C 57,00 %, H 4,10 %, N 6,33 %, S 14,49 %;

saatu: C 57,01 %, H 4,28 %, N 6,35 %, S 14,12 %.

Esimerkki 25

N-asetyylidehydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-O-metyyli-L-tyrosiinia
2-metyyli-4-(2-tenylideeni)-5(4H)-oksatsolonista ja O-metyy-
li-L-tyrosiinista.

Sp.: 236°C; saanto: 90 % teoreettisesta.

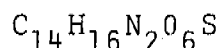


laskettu: C 53,75 %, H 5,19 %, N 7,21 %, S 8,25 %;

saatu: C 53,83 %, H 5,36 %, N 7,23 %, S 8,30 %.

Esimerkki 26

N-asetyylidehydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-L-glutamiinihappoa
2-metyyli-4-(2-tenylideeni)-5(4H)-oksatsolonista ja
L-glutamiinihaposta. Sp. : 205°C (haj.); saanto: 76,5 % teoreettisesta.



laskettu: C 49,40 %, H 4,74 %, N 8,23 %, S 9,42 %;

saatu: C 49,61 %, H 4,76 %, N 8,16 %, S 9,59 %.

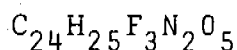
Esimerkki 27

N-trifluoriasetyylidehydrofenyyli-alanyyli-L-tyrosiini-tert.-
butyyliesteriä
2-trifluorimetyyli-4-bentsylideeni-5(4H)-oksatsolonista
ja L-tyrosiini-tert.-butyyliesteristä.

Reaktio tapahtuu dimetyyliformamidissa ilman NaOH:a.

Sp. 182-183°C; $[\alpha]_D^{20}$ -29,7° (c = 1; dimetyyliformamidi);

saanto 84 % teoreettisesta.



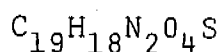
laskettu: C 60,24 %, H 5,27 %, F 11,91 %, N 5,86 %;

saatu: C 60,30 %, H 5,30 %, F 11,90 %, N 5,93 %.

Esimerkki 28

N-bentsoyylidehydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-L-proliinia
2-fenyyli-4-(2-tenylideeni)-5(4H)-oksatsolonista ja L-pro-
liinista.

Sp. 125°C (epätarkka): $[\alpha]_D^{20}$ +2,0°; saanto 52 % teoreettisesta.



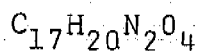
laskettu: C 61,60 %, H 4,90 %, N 7,56 %, S 8,66 %;

saatu: C 61,59 %, H 4,80 %, N 7,50 %, S 8,79 %.

Esimerkki 29

N-asetyylidehydrofenyyli-alanyyli-(1-karboksi-1-syklopentyyli)-
amidia
2-metyyli-4-bentsylideeni-5(4H)-oksatsolonista ja 1-amino-
syklopentaanikarbonihaposta.

Sp. 217°C (haj.); saanto 50,7 % teoreettisesta.



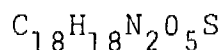
laskettu: C 64,54 %, H 6,37 %, N 8,86 %;

saatu: C 64,85 %, H 6,55 %, N 8,41 %.

Esimerkki 30

N-asetyylidehydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-L-tyrosiinia
2-metyyli-4-(2-tenylideeni)-5(4H)-oksatsolonista ja L-tyro-
siinista.

Sp. 227-228°C; $[\alpha]_D^{20}$ -36,75°; saanto 71,06 % teoreettisesta.



laskettu: C 57,74 %, H 4,85 %, N 7,48 %, S 8,56 %;

saatu: C 57,61 %, H 4,84 %, N 7,49 %, S 8,62 %.

Esimerkki 31

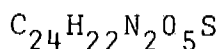
N-fenasetyylidehydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-L-tyrosiini-
tert.-butyyliesteriä
2-bentsyyli-4-(2-tienylideeni)-5(4H)-oksatsolonista ja
L-tyrosiini-tert.-butyyliesteristä.

Sp. 110-120°C (raakatuote); saanto 51,5 % teoreettisesta.

Tätä yhdistettä jatkokäsiteltiin sekoittamalla 1/2 tuntia
trifluorietikkahapon kanssa yhdisteeksi

N-fenasetyylidehydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-L-tyrosiini

Sp. 135-140°C (haj.); $[\alpha]_D^{20}$ -41°; saanto 49 % teoreettisesta.



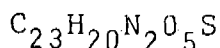
laskettu: C 63,98 %, H 4,92 %, N 6,22 %, S 7,12 %;

saatu: C 63,79 %, H 4,82 %, N 6,29 %, S 7,07 %.

Esimerkki 32

N-bentsoyyylidehydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-L-tyrosiinia
2-fenyyli-4-(2-tenylideeni)-5(4H)-oksatsolonista ja L-tyro-
siinista.

Sp. 135°C (epätarkka); saanto 41,2 % teoreettiasta.



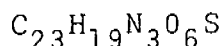
laskettu: C 63,29 %, H 4,62 %, N 6,43 %, S 7,34 %;

saatu: C 63,25 %, H 4,67 %, N 6,37 %, S 7,38 %.

Esimerkki 33

N-bentsoyyylidehydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-L-(p-nitrofenyyli)-
alaniinia
2-fenyyli-4-(2-tenylideeni)-5(4H)-oksatsolonista ja 4-nitro-
L-fenyylialaniinista.

Sp. 125°C (epätarkka); $[\alpha]_D^{20}$ -67,3°; saanto 60 % teoreettisesta.



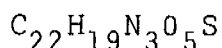
laskettu: C 59,35 %, H 4,11 %, N 9,03 %, S 6,89 %;

saatu: C 59,39 %, H 4,36 %, N 9,01 %, S 6,71 %.

Esimerkki 34

N-nikotinyylidehydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-L-tyrosiinia
2-(3-pyridyyli)-4-(2-tenylideeni)-5(4H)-oksatsolonista ja
L-tyrosiinista.

Sp. 160°C (epätarkka); $[\alpha]_D^{20}$ -8,35°; saanto 50 % teoreettisesta.



laskettu: C 60,40 %, H 4,38 %, N 9,60 %, S 7,33 %;

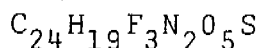
saatu: C 60,57 %, H 4,58 %, N 9,75 %, S 7,32 %.

Esimerkki 35

N-(5-trifluorimetyylibentsoyyli)dehydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-L-tyrosiinia

2-(3-trifluorimetyylifenyyli)-4-(2-tenylideeni)-5(4H)-
oksatsolonista ja L-tyrosiinista.

Sp. 125°C (epätarkka); $[\alpha]_D^{20}$ -8,9°; saanto 48 % teoreettisesta.



laskettu: C 57,14 %, H 3,80 %, F 11,30 %, N 5,55 %, S 6,36 %;

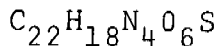
saatu: C 56,95 %, H 3,81 %, F 11,40 %, N 5,45 %, S 6,45 %.

Esimerkki 36

N-nikotinyylidehydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-L-(p-nitrofenyyli)alaniinia

2-(3-pyridyyli)-4-(2-tenylideeni)-5(4H)-oksatsolonista
ja L-4-nitrofenyylialaniinista.

Sp. 197°C (haj.); $[\alpha]_D^{20}$ -98°; saanto 75 % teoreettisesta.



laskettu: C 56,64 %, H 3,89 %, N 12,01 %, S 6,87 %;

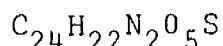
saatu: C 56,55 %, H 3,91 %, N 12,05 %, S 6,89 %.

Esimerkki 37

N-bentsoyyli-3-metyyli-3-(2-tienyyli)dehydroalanyyli-L-tyrosiinia

2-fenyyli-4-(α -metyyli-2-tenylideeni)-5(4H)-oksatsolonista
ja L-tyrosiinista.

Sp. 128°C; $[\alpha]_D^{20}$ +15,6°; saanto 66,7 % teoreettisesta.



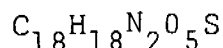
laskettu: C 63,98 %, H 4,92 %, N 6,22 %, S 7,12 %;

saatu: C 64,14 %, H 4,93 %, N 6,34 %, S 7,03 %.

Esimerkki 38

N-asetyyllidehydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-D-tyrosiinia
2-metyyli-4-(2-tenylideeni)-5(4H)-oksatsolonista ja D-tyro-
siinista.

Sp. 221-222°C; $[\alpha]_D^{20} +36,8^\circ$; saanto 51,49 % teoreettisesta.



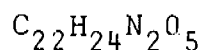
laskettu: C 57,74 %, H 4,85 %, N 7,48 %, S 8,56 %;

saatu: C 57,83 %, H 4,89 %, N 7,44 %, S 8,67 %.

Esimerkki 39

N-bentsoyyllidehydroisoleusyyli-L-tyrosiinia
2-fenyyli-4-(1-metyylipropylideeni)-5(4H)-oksatsolonista
ja L-tyrosiinista.

Sp. 107°C; $[\alpha]_D^{20} -12,1^\circ$; saanto 31,5 % teoreettisesta.



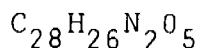
laskettu: C 66,65 %, H 6,10 %, N 7,07 %;

saatu: C 66,57 %, H 6,17 %, N 6,90 %.

Esimerkki 40

N-bentsoyyli-3-metyyli-3-kinnamenyyllidehydroalanyyli-L-
tyrosiinia
2-fenyyli-4-(1-metyyli-3-fenyyli-2-propenylideeni)-5(4H)-
oksatsolonista ja L-tyrosiinista.

Sp. 130°C; $[\alpha]_D^{20} -5,5^\circ$; saanto 96 % teoreettisesta.



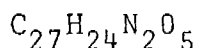
laskettu: C 71,47 %, H 5,57 %, N 5,95 %;

saatu: C 71,60 %, H 5,57 %, N 5,87 %.

Esimerkki 41

N-kinnamoyllidehydrofenyyli-alanyyli-L-tyrosiinia
2-kinnamenyyli-4-bentsylideeni-5(4H)-oksatsolonista ja
L-tyrosiinista.

Sp. 172-174°C; $[\alpha]_D^{20} -24^\circ$; saanto 30 % teoreettisesta.



laskettu: C 71,94 %, H 5,3 %, N 6,14 %;

saatu: C 70,85 %, H 5,39 %, N 6,16 %.

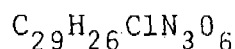
Esimerkki 42

N-asetyyliidehydrofenyyli-alanyyliidehydro-(3-kloorifenyyli)-
alanyyli-L-tyrosiinia

2-(1-asetamido-2-fenyylietyleenin)-4-(3-klooribentsyylideeni)-
5(4H)-oksatsolonista ja L-tyrosiinista.

Sp. 191-193°C; $[\alpha]_D^{20}$ -154,3° (c = 1; dimetyyliformamidi);

saanto 78,5 % teoreettisesta.



laskettu: C 63,56 %, H 4,78 %, Cl 6,47 %, N 7,67 %;

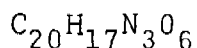
saatu: C 63,69 %, H 4,76 %, Cl 6,54 %, N 7,70 %.

Esimerkki 49

N-asetyyliidehydrofenyyli-alanyyliidehydro-(4-nitrofenyyli)-
alaniini

4,5 g (0,0119 moolia) 2-(1-asetamido-2-fenyylivinyyli)-4-
(4-nitrobentsyylideeni)-5(4H)-oksatsolonista suspendoidaan 60 ml:aan
asetonia, lisätään 31,9 ml NaOH ja sekoitetaan huoneen lämpötilas-
sa 100 minuuttia. Kun reaktioliuos on tehty happameksi 33,5 ml:lla
1N HCl:a, reaktiotuote saostuu erilleen analyysipuhtaana.

Sp. 181°C; saanto 56,4 % teoreettisesta.



laskettu: C 60,76 %, H 4,33 %, N 10,63 %;

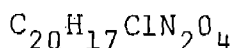
saatu: C 60,86 %, H 4,51 %, N 10,46 %.

Esimerkki 44

N-asetyyliidehydrofenyyli-alanyyliidehydro-(4-kloorifenyyli)-
alaniinia

2-(1-asetamido-2-fenyylivinyyli)-4-(4-klooribentsyylideeni)-
5(4H)-oksatsolonista.

Sp. 177°C; saanto 60,9 % teoreettisesta.



laskettu: C 62,42 %, H 4,45 %, N 7,28 %, Cl 9,21 %;

saatu: C 62,49 %, H 4,47 %, N 7,36 %, Cl 9,24 %.

Esimerkki 45

N-asetyyllidehydrofenyyli-alanyylidehydro(p-fluorifenyyli)-
alaniinia

2-(1-asetamido-2-fenyylivinyyli)-4-(4-fluoribentsylideeni)-
5(4H)-oksatsolonista.

Sp. 172°C; saanto 65,27 % teoreettisesta.

$C_{20}H_{17}FN_2O_4 \cdot H_2O$

laskettu: C 62,17 %, H 4,96 %, F 4,92 %, N 7,25 %;

saatu: C 62,30 %, H 4,94 %, F 4,70 %, N 7,25 %.

Esimerkki 46

N-asetyyllidehydrofenyyli-alanyylidehydro(4-dimetyyliamino-
fenyyli)alaniinia

2-(1-asetamido-2-fenyylivinyyli)-4-(4-dimetyyliaminobentsy-
lideeni)-5-(4H)-oksatsolonista.

Sp. 153-155°C; saanto 36,2 % teoreettisesta.

$C_{22}H_{23}N_3O_4$

laskettu: C 67,16 %, H 5,89 %, N 10,68 %;

saatu: C 67,03 %, H 6,00 %, N 10,52 %.

Esimerkki 47

N-asetyyllidehydrofenyyli-alanyylidehydro(3-kloorifenyyli)-
alaniinia

2-(1-asetamido-2-fenyylivinyyli)-4-(3-klooribentsylideeni)-
5(4H)-oksatsolonista.

Sp. 183°C; saanto 88,4 % teoreettisesta.

$C_{20}H_{17}ClN_2O_4$

laskettu: C 62,42 %, H 4,45 %, Cl 9,21 %, N 7,28 %;

saatu: C 62,54 %, H 4,45 %, Cl 9,23 %, N 7,18 %.

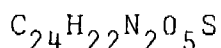
Seuraavissa esimerkeissä suoritus tapahtui tetrahydrofuraa-
nissa ilman NaOH:a.

Esimerkki 48

N-bentsoyyllidehydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-L-tyrosiinimetyy-
liesteriä

2-fenyyli-4-(2-tenylideeni)-5(4H)-oksatsolonista ja L-tyso-
siinimetyyliesteristä.

Sp. 120°C (epätarkka); $[\alpha]_D^{20} -4,6^\circ$; saanto 95 % teoreettisesta.



laskettu: C 63,98 %, H 4,92 %, N 6,22 %, S 7,12 %;

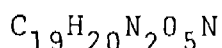
saatu: C 63,78 %, H 4,93 %, N 6,07 %, S 7,02 %.

Esimerkki 49

N-asetyyllidehydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-L-tyrosiinimetyyli-
esteriä

2- metyyli-4-(2-tenylideeni)-5(4H)-oksatsolonista ja L-ty-
rosiinimetyyliesteristä.

Sp. 243-245°C; $(\alpha)_D^{20}$ -78,1° (c = 1; dimetyylisulfoksidi)



Saanto 65 % teoreettisesta.

laskettu: C 58,75 %, H 5,19 %, N 7,21 %, S 8,26 %;

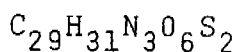
saatu: C 58,45 %, H 5,35 %, N 7,17 %, S 8,47 %.

Esimerkki 50

N-asetyyllidehydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-3-(2-tienyyli)-
dehydroalanyyli-L-tyrosiini-tert.-butyyliesteriä

Esimerkin 81 mukaisesti 2-(1-asetamido-2-(2-tienyyli)vi-
nyyli)-4-(2-tenylideeni)-5(4H)oksatsolonista ja L-tyrosiini-tert.-
butyyliesteristä.

Sp.: 158°C; saanto: 94 % teoreettisesta.



laskettu: C 59,88 %, H 5,37 %, N 7,22 %, S 11,03 %;

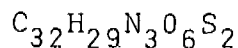
saatu: C 60,01 %, H 5,41 %, N 7,15 %, S 11,08 %.

Esimerkki 51

N-asetyyllidehydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-3-(2-tienyyli)-
dehydroalanyyli-L-tyrosiinibentsyyliesteriä

Esimerkin 81 mukaisesti 2-(1-asetamido-2-(2-tienyyli)-
vinyyli)-4-(2-tenylideeni)-5(4H)-oksatsolonista ja L-tyrosiini-
bentsyyliesteristä.

Sp. : 130°C; saanto: 83 % teoreettisesta.



laskettu: C 62,42 %, H 4,75 %, N 6,82 %, S 10,42 %;

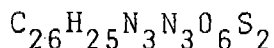
saatu: C 62,52 %, H 4,68 %, N 6,83 %, S 10,40.

Esimerkki 52

N-asetyylidehydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-3-(2-tienyyli)dehydro-
alanyyli-L-tyrosiinimetyyliesteriä

Esimerkin 81 mukaisesti 2-(1-asetamido-2-(2-tienyyli)vi-
nyyli)-4-(2-tienylideeni)-5-(4H)oksatsolonista ja L-tyrosiinime-
tyyliesteristä.

Sp.: 155°C; saanto: 96 % teoreettisesta.



laskettu: C 57,86 %, H 4,67 %, N 7,79 %, S 11,89 %;

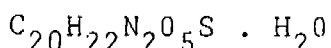
saatu: C 58,08 %, H 4,79 %, N 7,75 %, S 11,88 %.

Esimerkki 53

N-asetyylidehydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-N-metyyli-L-tyro-
siinimetyyliesteriä

2-metyyli-4-(2-tienylideeni)-5(4H)-oksatsolonista ja N-metyyli-
L-tyrosiinimetyyliesteristä.

Sp.: 102°C; saanto: 38,9 % teoreettisesta.



laskettu: C 58,38 %, H 5,63 %, N 6,81 %, S 7,79 %;

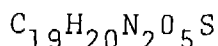
saatu: C 58,28 %, H 5,59 %, N 6,89 %, S 8,15 %.

Esimerkki 54

N-asetyylidehydro-3-(3-tienyyli)alanyyli-N-metyyli-L-tyrosii-
nia edellä

Edellä olevasta yhdisteestä kiehuuttamalla NaOH:n kanssa.

Sp.: 150-170°C; saanto: 72,6 % teoreettisesta.



laskettu: C 58,75 %, H 5,19 %, N 7,21 %, S 8,25 %;

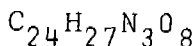
saatu: C 58,62 %, H 5,36 %, N 7,08 %, S 8,35 %.

Esimerkki 55

N-asetyylidehydro-3-(3-nitro-4-hydrofenyyli)alanyyli-L-tyro-
siini-tert.-butyyliesteriä

2-metyyli-4-(3-nitro-4-asetoksibentsylideeni)-5(4H)-oksatso-
lonista ja L-tyrosiini-tert.-butyyliesteristä.

Sp.: 148-151°C; saanto: 45,5 % teoreettisesta.



laskettu: C 59,37 %, H 5,61 %, N 8,66 %;

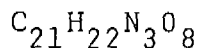
saatu: C 59,43 %, H 5,71 %, N 8,54 %.

Esimerkki 56

N-asetyylidehydro-3-(3-nitro-4-hydroksifenyyli)alanyyli-L-tyrosiinia

Edellä olevasta yhdisteestä sekoittamalla trifluorietikkahapon kanssa.

Sp.: 145°C; saanto: 93 % teoreettisesta.



laskettu: C 56,76 %, H 4,99 %, N 9,24 %;

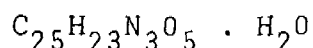
saatu: C 56,88 %, H 5,09 %, N 9,31 %.

Esimerkki 57

N-bentsoyylidehydro-3-(4-pyridyyli)alanyyli-L-tyrosiinimetyyliesteriä

2-fenyyli-4-(4-pyridinyylimetyyleeni)-5(4H)-oksatsolonista ja L-tyrosiinimetyyliesteristä.

Sp.: 155-160°C; saanto: 33,7 % teoreettisesta.



laskettu: C 66,07 %, H 5,32 %, N 9,25 %;

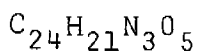
saatu: C 66,17 %, H 5,59 %, N 9,25 %.

Esimerkki 58

N-bentsoyylidehydro-3-(4-pyridyyli)alanyyli-L-tyrosiinia

Edellä olevasta yhdisteestä kiehuuttamalla laimean natronlipeän kanssa.

Sp.: 162-166°C; saanto: 54,3 % teoreettisesta.



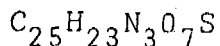
laskettu: C 66,81 %, H 4,91 %, N 9,74 %;

saatu: C 66,63 %, H 5,13 %, N 9,77 %.

Esimerkki 59

N-(4-nitrofenyyli)asetyylidehydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-L-tyrosiinimetyyliesteriä

Sp.: 218-222°C; saanto: 55,7 % teoreettisesta.



laskettu: C 58,93 %, H 4,55 %, N 8,25 %, S 6,29 %;

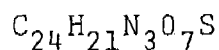
saatu: C 58,82 %, H 4,55 %, N 8,13 %, S 6,11 %.

Esimerkki 60

N-(4-nitrofenyyli)asetyylihydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-L-tyrosiinia

Edellä olevasta yhdisteestä kiehuttamalla laimean natronlipeän kanssa.

Sp.: 161-166°C; saanto: 41,6 % teoreettisesta.



laskettu: C 58,17 %, H 4,27 %, N 8,48 %, S 6,47 %;

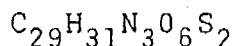
saatu: C 58,26 %, H 4,44 %, N 8,45 %, S 6,63 %.

Esimerkki 61

N-asetyylihydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-3-(2-tienyyli)-dehydroalanyyli-L-tyrosiini-tert.-butyyliesteriä

2-(1-asetamido-2-(2-tienyyli)vinyyli)-4-(2-tenylidiini)-5(4H)-oksatsolonista ja L-tyrosiini-tert.-butyyliesteristä.

Sp.: 158°C (haj.); saanto: 94 % teoreettisesta.



laskettu: C 59,88 %, H 5,37 %, N 7,22 %, S 11,03 %;

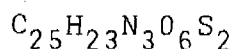
saatu: C 60,01 %, H 5,41 %, N 7,15 %, S 11,08 %.

Esimerkki 62

N-asetyylihydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-3-(2-tienyyli)-dehydroalanyyli-L-tyrosiinia

Edellä olevasta yhdisteestä sekoittamalla jääetikka/HCl-seoksen kanssa.

Sp.: 189°C (haj.); saanto: 88 % teoreettisesta.



laskettu: C 57,13 %, H 4,91 %, N 7,99 %, S 12,20 %;

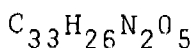
saatu: C 56,90 %, H 4,63 %, N 7,92 %, S 12,04 %.

Esimerkki 63

N-bentsoyylihydroisoleusyyli-L-tyrosiinimetyyliesteriä

2-fenyyli-4-(1-metyylipropylideeni)-5(4H)-oksatsolonista ja tyrosiinimetyyliesteristä.

Sp. 163-165°C; saanto: 35,5 % teoreettisesta.



laskettu: C 67,30 %, H 6,38 %, N 6,83 %;

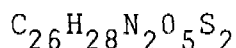
saatu: C 67,23 %, H 6,35 %, N 6,82 %.

Esimerkki 64

N-(3-tienyyli)asetyylihydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-L-tyrosiini-tert.-butyyliesteriä

2-(2-tienyylimetyyli)-4-(2-tenylideeni)-5(4H)-oksatsolonista ja L-tyrosiini-tert.-butyyliesteristä.

Sp.: 105°C; saanto: 85 % teoreettisesta.



laskettu: C 60,91 %, H 5,50 %, N 5,47 %, S 12,51 %;

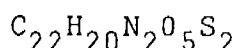
saatu: C 61,02 %, H 5,57 %, N 5,60 %, S 12,36 %.

Esimerkki 65

N-(2-tienyyli)asetyylihydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-L-tyrosiinia

Edellä olevasta yhdisteestä sekoittamalla jääetikkahappo/suolahapposeoksen kanssa.

Sp.: 110°C; saanto: 95 % teoreettisesta.



laskettu: C 57,88 %, H 4,41 %, N 6,14 %, S 14,05 %;

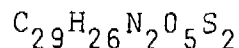
saatu: C 57,64 %, H 4,52 %, N 6,06 %, S 13,90 %.

Esimerkki 66

N-(2-tienyyli)asetyylihydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-L-tyrosiinibentsyyliesteriä

2-(2-tienyylimetyyli)-4-(2-tenylideeni)-5(4H)-oksatsolonista ja L-tyrosiinibentsyyliesteristä.

Sp.: 95°C; saanto: 83 % teoreettisesta.



laskettu: C 63,71 %, H 4,79 %, N 5,13 %, S 11,74 %;

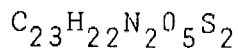
saatu: C 63,85 %, H 4,80 %, N 5,06 %, S 11,69 %.

Esimerkki 67

N-(2-tienyyli)asetyylihydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-L-tyrosiinimetyyliesteriä

2-(2-tienyylimetyyli)-4-(2-tenylideeni)-5(4H)-oksatsolonista ja L-tyrosiinimetyyliesteristä.

Sp.: 200°C (haj.); saanto: 80 % teoreettisesta.



laskettu: C 58,70 %, H 4,71 %, N 5,95 %, S 13,63 %;

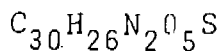
saatu: C 58,79 %, H 4,76 %, N 5,95 %, S 13,50 %.

Esimerkki 68

N-bentsoyylidehydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-L-tyrosiinibent-
syyliesteriä

Muodostuu haposta ja bentsyylialkoholista kuumentamalla
1/2 tuntia 80°C:ssa kloorivedyn läsnäollessa.

Sp.: 95°C (epätarkka); $[\alpha]_D^{20}$ -2,0°; saanto 79 % teoreettisesta.



laskettu: C 68,42 %, H 4,98 %, N 5,32 %, S 6,09 %;

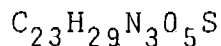
saatu: C 68,42 %, H 4,96 %, N 5,30 %, S 6,02 %.

Seuraavat suolat valmistettiin dehydroaminohaposta antamalla
tämän olla paikoillaan kolminkertaisen amiinimäärän kanssa, laimen-
tamalla metanolilla ja haihduttamalla kuiviin.

Esimerkki 69

N-asetyylidehydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-L-tyrosiinisuo-
lapiiperidiinin kanssa

Sp.: 184-186°C; saanto: 58,80 % teoreettisesta.



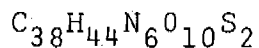
laskettu: 60,11 %, H 6,36 %, N 9,14 %, S 6,98 %;

saatu: 60,29 %, H 6,27 %, N 9,33 %, S 7,17 %.

Esimerkki 70

N-asetyylidehydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-L-tyrosiinisuo-
lаетyleenidiamiinin kanssa

Sp.: 148-158°C; saanto: 98,9 % teoreettisesta.



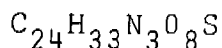
laskettu: C 56,42 %, H 5,48 %, N 10,39 %, S 7,93 %;

saatu: C 56,38 %, H 5,64 %, N 10,26 %, S 7,81 %.

Esimerkki 71

N-asetyylidehydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-L-tyrosiinisuo-
latrietanoliamiinin kanssa

Sp.: 125-130°C; saanto: 84,1 % teoreettisesta.



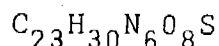
laskettu: C 55,05 %, H 6,35 %, N 8,03 %, S 6,12 %;

saatu: C 54,77 %, H 6,30 %, N 7,93 %, S 6,00 %.

Esimerkki 72

N-asetyyllidehydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-L-tyrosiinisuo-
la
DL-kanavaniinin kanssa

Sp.: 165-173°C; saanto: 90,9 % teoreettisesta.



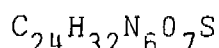
laskettu: C 50,17 %, H 5,49 %, N 15,27 %, S 5,81 %;

saatu: C 50,02 %, H 5,62 %, N 15,35 %, S 5,67 %.

Esimerkki 73

N-asetyyllidehydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-L-tyrosiinisuo-
la
L-arginiinin kanssa

Sp.: 125-140°C; saanto: 79,3 % teoreettisesta.



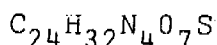
laskettu: C 52,54 %, H 5,88 %, N 15,32 %, S 5,85 %;

saatu: C 52,44 %, H 6,00 %, N 15,31 %, S 5,10 %.

Esimerkki 74

N-asetyyllidehydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-L-tyrosiinisuo-
la
L-lysiinin kanssa

Sp.: 174-182°C; saanto: 96,1 % teoreettisesta.



laskettu: C 55,37 %, H 6,20 %, N 10,76 %, S 6,16 %;

saatu: C 55,22 %, H 6,41 %, N 10,87 %, S 6,04 %.

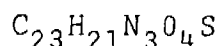
Seuraavat amidit valmistettiin N-bentsoyyllidehydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-L-tyrosiini-metyyliesteristä josta seuraavissa esimerkeissä käytetty merkintää A) antamalla tämän olla paikoillaan seoksena vastaavien amiinien kanssa (1 mooli esterää 8 moolia kohden amiinia) metanolissa tai tetrahydrofuraanissa ja jatkokäsittelemällä haihduttamalla kuiviin ja puhdistamalla piigeeilillä (reaktioaika 3-340 tuntia).

Esimerkki 75

N-bentsoyyllidehydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-L-tyrosiiniamidia

A:sta ja ammoniakista.

Sp.: 210°C; $(\alpha)_D^{20}$ -62,0°; saanto 86 % teoreettisesta.



laskettu: C 63,43 %, H 4,86 %, N 9,65 %, S 7,36 %;

saatu: C 63,25 %, H 4,96 %, N 9,59 %, S 7,38 %.

Esimerkki 76

N-bentsoyyllidehydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-L-tyrosiini-N'-heksyyliamidia

A:sta ja n-heksyyliamiinista.

Sp.: 115°C (epätarkka); $[\alpha]_D^{20}$ -63,4°; saanto 80 % teoreettisesta.

$C_{29}H_{33}N_3O_4S$

laskettu: C 67,03 %, H 6,40 %, N 8,09 %, S 6,17 %;

saatu: C 67,22 %, H 6,51 %, N 8,19 %, S 6,08 %.

Esimerkki 77

N-bentsoyyllidehydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-L-tyrosiini-N'-metyyliamidia

A:sta ja metyyliamiinista (vesiliuos).

Sp. 145°C (epätarkka); $[\alpha]_D^{20}$ -61,7°; saanto 90,2 % teoreettisesta.

$C_{24}H_{23}N_3O_4S$

laskettu: C 64,12 %, H 5,16 %, N 9,35 %, S 7,13 %;

saatu: C 64,04 %, H 4,99 %, N 9,42 %, S 7,07 %.

Esimerkki 78

N-bentsoyyllidehydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-L-tyrosiini-N'-sykloheksyyliamidia

A:sta ja sykloheksyyliamiinista.

Sp. 110°C (epätarkka); $[\alpha]_D^{20}$ -50,9°; saanto 44 % teoreettisesta.

$C_{29}H_{31}N_3O_4S$

laskettu: C 67,29 %, H 6,04 %, N 8,12 %, S 6,19 %;

saatu: C 67,38 %, H 6,33 %, N 8,09 %, S 5,88 %.

Esimerkki 79

N-bentsoyyllidehydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-L-tyrosiini-N', N'-dimetyyliamidia

A:sta ja dimetyyliamiinista (vesiliuos).

Sp.: 130°C (epätarkka); $[\alpha]_D^{20}$ -2,2°; saanto: 13 % teoreettisesta.

$C_{25}H_{25}N_3O_4S$

laskettu: C 64,77 %, H 5,44 %, N 9,06 %, S 6,92 %;

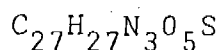
saatu: C 64,64 %, H 5,41 %, N 9,06 %, S 6,77 %.

Esimerkki 80

N-bentsoyyllidehydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-L-tyrosiini-morofolidia

A:sta ja morfoliinista.

Sp.: 120°C (epätarkka); $[\alpha]_D^{20}$ -0,7°; saanto 22 % teoreettisesta.



laskettu: C 64,14 %, H 4,38 %, N 8,32 %, S 6,34 %;

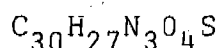
saatu: C 63,92 %, H 5,53 %, N 8,27 %, S 6,09 %.

Esimerkki 81

N-bentsoyylidehydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-L-tyrosiini-N'-
bentsyyliamidia

A:sta ja bentsyyliamiinista.

Sp. 133°C; $[\alpha]_D^{20}$ -69,83°; saanto 68 % teoreettisesta.



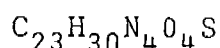
laskettu: C 63,55 %, H 5,18 %, N 7,99 %, S 6,10 %;

saatu: C 63,65 %, H 5,25 %, N 8,13 %, S 6,03 %.

Esimerkki 82

N-asetyylidehydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-L-tyrosiini-2-di-
metyyliaminopropyliamidia

Sp.: 177-179°C (haj.); saanto: 63 % teoreettisesta.



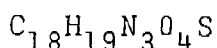
laskettu: C 60,24 %, H 6,59 %, N 12,22 %, S 6,99 %;

saatu: C 60,39 %, H 6,75 %, N 12,40 %, S 6,89 %.

Esimerkki 83

N-asetyylidehydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-L-tyrosiiniamidia

Sp.: 147°C; saanto: 79 % teoreettisesta.



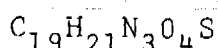
laskettu: C 57,89 %, H 5,13 %, N 11,25 %, S 8,59 %;

saatu: C 57,75 %, H 5,20 %, N 11,09 %, S 8,53 %.

Esimerkki 84

N-asetyylidehydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-L-tyrosiinimetyyli-
amidia

Sp.: 225°C; saanto: 50 % teoreettisesta.



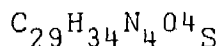
laskettu: C 58,90 %, H 5,46 %, N 10,85 %, S 8,27 %;

saatu: C 58,90 %, H 5,47 %, N 10,85 %, S 8,30 %.

Esimerkki 85

N-bentsoyylidehydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-L-tyrosiini-6-aminheksyyliamidia

Sp.: 122°C; saanto: 51,4 % teoreettisesta.



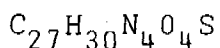
laskettu: C 65,14 %, H 6,41 %, N 10,48 %, S 6,00 %;

saatu: C 65,04 %, H 6,42 %, N 10,45 %, S 6,10 %.

Esimerkki 86

N-bentsoyylidehydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-L-tyrosiini-4-aminobutyliamidia

Sp.: 126°C; saanto: 70 % teoreettisesta.



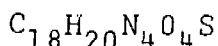
laskettu: C 64,00 %, H 5,96 %, N 11,06 %, S 6,32 %;

saatu: C 64,28 %, H 5,98 %, N 10,84 %, S 6,19 %.

Esimerkki 87

N-asetyyylidehydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-L-tyrosiinihydratsidia

Sp.: 240°C (haj.); saanto: 35,5 % teoreettisesta.



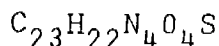
laskettu: C 55,66 %, H 5,19 %, N 14,42 %, S 8,25 %;

saatu: C 55,58 %, H 5,28 %, N 14,56 %, S 8,34 %.

Esimerkki 88

N-bentsoyylidehydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-L-tyrosiinihydratsidia

Sp.: 135°C; saanto: 82,2 % teoreettisesta.



laskettu: C 61,32 %, H 4,92 %, N 12,44 %, S 7,11 %;

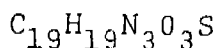
saatu: C 61,12 %, H 5,02 %, N 12,38 %, S 7,26 %.

Jos natriumhydroksidin asemesta käytetään vastaavaa amiinia, vastaavista 5(4H)oksatsoloneista syntyy seuraavia yhdisteitä:

Esimerkki 89

N-asetyyylidehydrofenyyli-alanyyli-3-(2-tienyyli)dehydroalaniinimetyyliamidia

Sp.: 226°C; saanto: 89 % teoreettisesta.



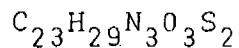
laskettu: C 61,77 %, H 5,18 %, N 11,37 %, S 8,68 %;

saatu: C 61,65 %, H 5,25 %, N 11,6 %, S 8,63 %.

Esimerkki 90

N-asetyylidehydro-3-(2-tienyyli)alanyyli-3-metyyli-3-(2-tienyyli)dehydroalaniiniheksyyliamidia

Sp.: 110°C; saanto: 90 % teoreettisesta.



laskettu: C 60,10 %, H 6,36 %, N 9,14 %, S 13,96 %;

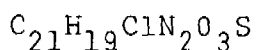
saatu: C 60,20 %, H 6,56 %, N 9,26 %, S 13,91 %.

Esimerkki 91

N-asetyylidehydrofenyylialaniini-3-(3-kloorifenyyli)dehydroalaniinitiometyyliesteriä

4-(3-klooribentsylideeni)-2-(1-asetamido-2-fenyylivinyyli)-5(4H)-oksatsolonista ja metyylimerkaptaanista seoksen oltua viikon ajan painepullossa.

Sp.: 166-167°C; saanto: 39 % teoreettisesta.

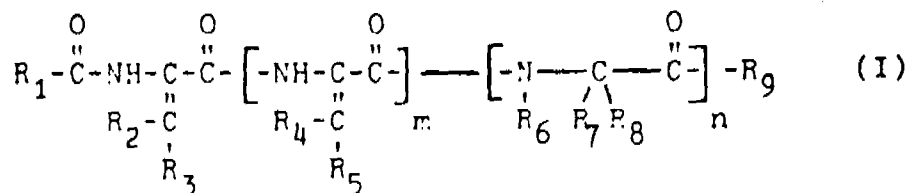


laskettu: C 60,79 %, H 4,61 %, Cl 8,54 %, N 6,75 %, S 7,73 %;

saatu: C 60,74 %, H 4,48 %, Cl 8,58 %, N 6,82 %, S 7,80 %.

Patenttivaatimukset.

1. Dehydro-oligopeptidit, joiden yleiskaava on



jossa

R_1 vastaa mahdollisesti substituoitua alkyyli- tai alkenyyli-ryhmää, mahdollisesti substituoitua aryyli-ryhmää, mahdollisesti substituoitua heterosyklistä rengasta, mahdollisesti substituoitua aralkyyli- tai aralkenyyli-ryhmää tai karbamoyyli-ryhmää,

R_2 vetyatomia

tai pientä alkyyliryhmää,

R_3 mahdollisesti substituoitua heterosyklistä rengasta,

mahdollisesti substituoitua aryyli-ryhmää,

mahdollisesti substituoitua aralkenyyli- tai aralkyyli-ryhmää, etyyli-ryhmää,

sykloalkyyli-ryhmää tai

R_2 ja R_3 vastaavat yhdessä syklopentylideeni-, sykloheksylideeni-, syklopentenylideeni- tai sykloheksenylideeni-ryhmää,

R_4 vastaa vetyatomia tai

pienää alkyyliryhmää, jossa on yksi tai kaksi hiiliatomia,

R_5 substituoitua fenyyliryhmää,

mahdollisesti substituoitua aralkenyyli-ryhmää

tai mahdollisesti substituoitua heterosyklistä rengasta,

R_6 vetyatomia tai

alkyyli-ryhmää tai R_6 ja R_7 vastaavat

yhdessä alkyleeniketjua, jossa on kolme - neljä hiiliatomia,

R_7 vastaa substituoitua bentsyyli-ryhmää,

hydroksimetyyli-, metyyli-työtyyli-, karbamoyli-työtyyli-, karboksi-etyyli-ryhmää tai

R_7 ja R_8 vastaavat yhdessä alkyleeniketjua, jossa on neljä - viisi hiiliatomia,

R_8 vastaa vetyatomia tai

R_8 ja R_7 vastaavat yhdessä alkyleeniketjua, jossa on neljä - viisi hiiliatomia,

R_9 vastaa hydroksyylioryhmää tai aminoryhmää,

mahdollisesti substituoitua alkyyliaaminoryhmää,

mahdollisesti substituoitua aryyliaminoryhmää,

mahdollisesti substituoitua aralkyyliaminoryhmää,

mahdollisesti substituoitua typpipitoista heterosyklistä rengasta,

jossa on viisi - kuusi rengasjäsentä, jossa voi olla lisä-hetero-
atomi,

mahdollisesti substituoitua aralkoksiryhmää,

mahdollisesti substituoitualkoksiryhmää,

mahdollisesti substituoitua aryylioksioryhmää,

mahdollisesti substituoitua alkyylitioryhmää tai

mahdollisesti substituoitua hydratsiinoryhmää,

m ja n vastaavat lukua 0 tai 1, siten, että molemmat luvut eivät

saa samanaikaisesti vastata lukua 0, ja jolloin - mikäli

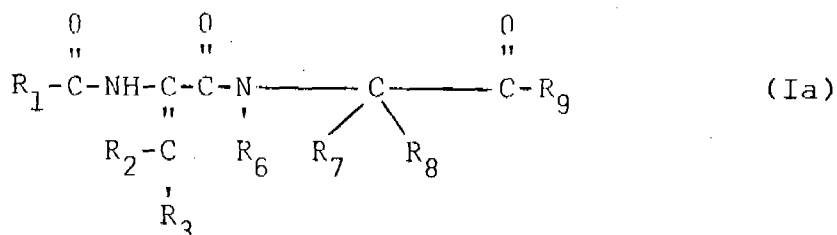
R_1 vastaa metyylioryhmää, R_2 vetyatomia, R_3 fenyylioryhmää, m lukua 0,

R_6 vetyatomia, R_9 hydroksyylioryhmää, R_8 vetyatomia ja n lukua 1 -

R_7 ei saa vastata 4-hydroksi-bentsyyliähdettä,

ja niiden fysiologisesti hyväksyttävät suolat.

2. Dehydro-oligopeptidit, joiden yleiskaava on



jossa

R_1 vastaa mahdollisesti substituoitua alkyyliryhmää,

mahdollisesti substituoitua aryylioryhmää,

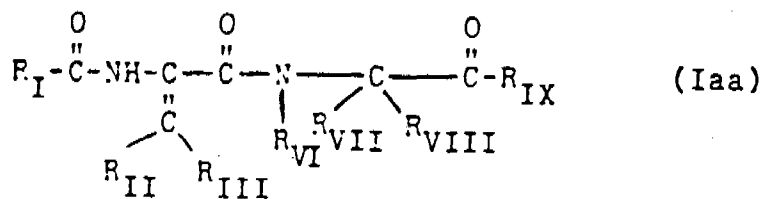
mahdollisesti substituoitua heterosyklistä rengasta,

mahdollisesti substituoitua aralkyyli- tai aralkenyyliryhmää tai
karbamoyyliryhmää,

R_2 vetyatomia

tai pientä alkyyliryhmää,
 R_3 mahdollisesti substituotua heterosyklistä rengasta,
 mahdollisesti substituotua aryyliiryhmää,
 mahdollisesti substituotua aralkenyli- tai aralkyyliiryhmää,
 etyyliiryhmää,
 sykloalkyyliiryhmää tai
 R_2 ja R_3 yhdessä vastaavat syklopentylideeni-, sykloheksylideeni-,
 syklopentenylideeni- tai sykloheksenylideeniryhmää,
 R_6 vastaa vetyatomia tai
 alkyyliryhmää tai R_6 ja R_7 vastaavat yhdessä alkyleeniketjua,
 jossa on kolme-neljä hiiliatomia,
 R_7 vastaa substituotua bentsyyliiryhmää,
 hydroksimetyyli-, metyylietioetyyli-, karbamoyylietioetyyli-, karboksi-
 etyyliiryhmää tai
 R_7 ja R_8 vastaavat yhdessä alkyleeniketjua, jossa on neljä - viisi
 hiiliatomia,
 R_8 vastaa vetyatomia tai
 R_8 ja R_7 vastaavat yhdessä alkyleeniketjua, jossa on neljä - viisi
 hiiliatomia,
 R_9 vastaa hydroksyyliiryhmää tai aminoryhmää,
 mahdollisesti substituotua alkyyliaminoryhmää,
 mahdollisesti substituotua aryyliaminoryhmää,
 mahdollisesti substituotua aralkyyliaminoryhmää,
 mahdollisesti substituotua typpi-pitoista heterosyklistä rengasta,
 jossa on viisi - kuusi rengasjäsentä, jossa voi olla lisäheteroatomi,
 mahdollisesti substituotua aralkoksiryhmää,
 mahdollisesti substituotua alkoksiryhmää, tai
 mahdollisesti substituotua aryylioksiryhmää,
 ja jolloin, mikäli
 R_1 vastaa metyyliä, R_2 vetyä, R_3 fenyyliä, R_6 vetyä, R_8 vetyä ja
 R_9 hydroksyyliä, tähde R_7 ei saa vastata 4-hydroksyylibentsyyli-
 tähdettä,
 ja niiden fysiologisesti hyväksyttävät suolat.

3. Dehydro-oligopeptidit, joiden yleiskaava on



jossa

R_I vastaa alkyyliryhmää, jossa on yksi - neljä hiiliatomia, fenyyli- tai styryyliryhmää,

R_{II} vetyatomia,

R_{III} tienyyli- tai furyyli- tai sykloalkyyli- tai syklonatrienyyli- tai kuusi hiiliatomia,

R_{VI} vetyatomia,

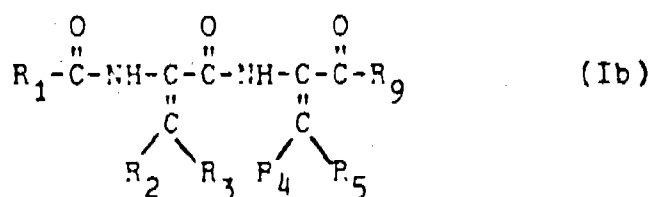
R_{VII} 4-hydroksibentsyyli- tai 4-nitrobentsyyli- tai 4-klooribentsyyli- tai 2-metyylimerkaptoetyyli- tai karboksimeetyli- tai

R_{VIII} vetyatomia ja

R_{IX} hydroksyyli- tai alkoksiryhmää, jossa on yksi - neljä hiiliatomia,

samoin kuin niiden fysiologisesti hyväksyttävät suolat.

4. Dehydro-oligopeptidit, joiden yleiskaava on



jossa

R_1 vastaa mahdollisesti substituoitua alkyyliryhmää, mahdollisesti substituoitua aryyli- tai

mahdollisesti substituoitua heterosyklistä rengasta,

mahdollisesti substituoitua aralkyyli- tai aralkenyyliryhmää,

R_2 vetyatomia

tai pientä alkyyliryhmää,

R_3 mahdollisesti substituoitua heterosyklistä rengasta,

mahdollisesti substituoitua aryyli- tai

mahdollisesti substituoitua aralkenyyliryhmää, etyyli- tai

sykloalkyyliiryhmää tai

R_2 ja R_3 yhdessä vastaavat syklopentylideeni-, sykloheksylideeni-, syklopentenylideeni- tai sykloheksenylideeniryhmää,

R_4 vastaa vetyatomia tai

pientä alkyyliryhmää, jossa on yksi tai kaksi hiiliatomia,

R_5 substituotua fenyyliiryhmää,

mahdollisesti substituotua aralkenyyliiryhmää tai

mahdollisesti substituotua heterosyklistä rengasta,

ja

R_9 hydroksyyliiryhmää tai aminoryhmää,

mahdollisesti substituotua alkyyliminoryhmää,

mahdollisesti substituotua aryliminoryhmää,

mahdollisesti substituotua aralkyliminoryhmää,

mahdollisesti substituotua typpi-pitoista heterosyklistä rengasta,

jossa on viisi-kuusi rengasjäsentä, jossa voi olla lisä-heteroatomi,

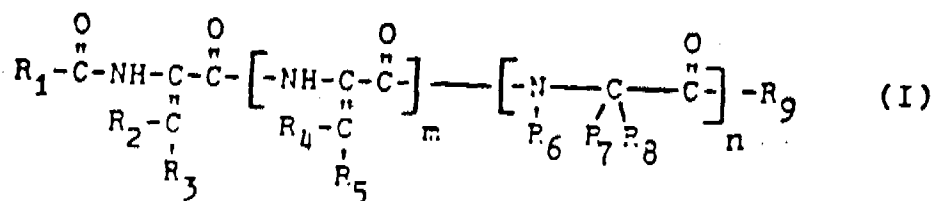
mahdollisesti substituotua aralkoksiryhmää,

mahdollisesti substituotua alkoksiryhmää tai

mahdollisesti substituotua aryylioksimiryhmää,

ja niiden fysiologisesti hyväksyttävät suolat.

5. Menetelmä dehydro-oligopeptidien, joiden yleiskaava on



jossa

R_1 vastaa mahdollisesti substituotua alkyyli- tai alkenyyliiryhmää, mahdollisesti substituotua aryyliiryhmää,

mahdollisesti substituotua heterosyklistä rengasta,

mahdollisesti substituotua aralkyyli- tai aralkenyyliiryhmää tai karbamoyyliiryhmää,

R_2 vastaa vetyatomia

tai pientä alkyyliryhmää,

R_3 mahdollisesti substituotua heterosyklistä rengasta,

mahdollisesti substituotua aryyliiryhmää,

mahdollisesti substituotua aralkenyyli- tai aralkyyliiryhmää, etyyliiryhmää,

sykloalkyyliiryhmää tai

R_2 ja R_3 yhdessä vastaavat syklopentylideeni-, sykloheksylideeni-, syklopentenylideeni- tai sykloheksenylideeniryhmää,

R_4 vastaa vetyatomia tai

pientä alkyyliryhmää, jossa on yksi tai kaksi hiiliatomia,

R_5 substituoitua fenyyliiryhmää,

mahdollisesti substituoitua aralkenyyliiryhmää

tai mahdollisesti substituoitua heterosyklistä rengasta,

R_6 vetyatomia tai

alkyyliiryhmää tai

R_6 ja R_7 yhdessä vastaavat alkyleeniketjua, jossa on kolme - neljä hiiliatomia,

R_7 vastaa substituoitua bentsyylirengasta,

hydroksimetyyli-, metyylietioetyyli-, karbamoyylietio-, karboksietyyliiryhmää tai

R_7 ja R_8 yhdessä vastaavat alkyleeniketjua, jossa on neljä - viisi hiiliatomia,

R_8 vastaa vetyatomia tai

R_8 ja R_7 yhdessä vastaavat alkyleeniketjua, jossa on neljä - viisi hiiliatomia,

R_9 vastaa hydroksyyliiryhmää tai aminoryhmää,

mahdollisesti substituoitua alkyliaminoryhmää,

mahdollisesti substituoitua aryyliaminoryhmää,

mahdollisesti substituoitua aralkyyliaminoryhmää,

mahdollisesti substituoitua typpi-pitoista heterosyklistä rengasta, jossa on viisi - kuusi rengasjäsentä, jossa voi olla lisä-heteroatomi,

mahdollisesti substituoitua aralkoksiryhmää,

mahdollisesti substituoitua alkoksiryhmää,

mahdollisesti substituoitua aryylioksimiryhmää,

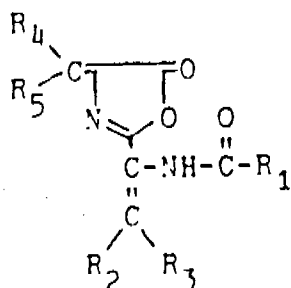
mahdollisesti substituoitua alkyylitioryhmää tai

mahdollisesti substituoitua hydratsiinoryhmää,

m ja n vastaavat lukua 0 tai lukua 1 siten, että molemmat luvut eivät saa samanaikaisesti vastata lukua 0, ja jolloin - mikäli R_1 vastaa metyyliiryhmää, R_2 vetyatomia, R_3 fenyyliiryhmää, m lukua 0, R_6 vetyatomia, R_9 hydroksyyliiryhmää, R_8 vetyatomia ja n lukua 1 - R_7 ei saa vastata 4-hydroksibentsyylietiohdettä,

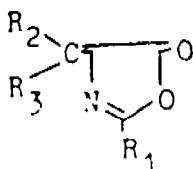
ja niiden fysiologisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

a) yhdisteiden valmistamiseksi, jotka ovat kaavan (I) mukaisia, jossa kaavassa tähteillä R_1 , R_2 , R_3 , R_4 ja R_5 on edellä mainittu merkitys, R_9 vastaa hydroksyyliiryhmää ja n lukua 0 sekä m lukua 1, hydrolysoidaan tunnetuin menetelmin oksatsoloneja, jotka ovat yleiskaavan

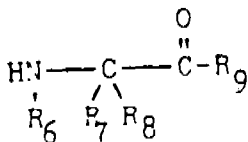


mukaisia, jossa kaavassa tähteillä R_1 , R_2 , R_3 , R_4 ja R_5 on edellä mainittu merkitys,

b) tai että yhdisteiden saamiseksi, jotka ovat yleiskaavan (I) mukaisia, jossa kaavassa tähteillä R_1 , R_2 , R_3 , R_6 , R_7 , R_8 ja R_9 on edellä mainittu merkitys, n vastaa lukua 1 ja m vastaa lukua 0, oksatsolonien, joiden yleiskaava on



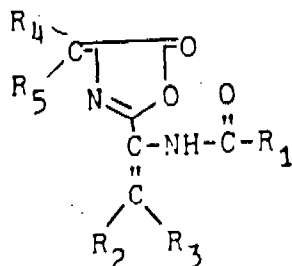
jossa tähteillä R_1 , R_2 ja R_3 on edellä mainittu merkitys, annetaan reagoida yhdisteiden kanssa, joiden yleiskaava on



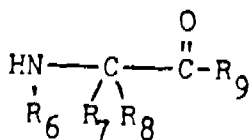
jossa tähteillä R_6 , R_7 , R_8 ja R_9 on edellä mainittu merkitys,

c) tai että yhdisteiden saamiseksi, jotka ovat kaavan (I) mukaisia, jossa kaavassa tähteillä R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 ja R_9 on edellä mainittu merkitys ja sekä m että myös n vastaavat lukua 1,

oksatsolonien, joiden yleiskaava on



jossa tähteillä R_1 , R_2 , R_3 , R_4 ja R_5 on edellä mainittu merkitys, annetaan reagoida yhdisteiden kanssa, joiden yleiskaava on



jossa tähteillä R_6 , R_7 , R_8 ja R_9 on edellä mainittu merkitys, menetelmämuunnelmien a), b) tai c) mukaisesti saadut lopputuotteet eristetään haluttaessa ja nämä muutetaan haluttaessa epäorgaanisten tai orgaanisten emästen kanssa käsittelemällä fysiologisesti hyväksyttäväksi suoloikseen.

6. Lääkeaineet, t u n n e t t u siitä, että ne sisältävät ainakin yhtä patenttivaatimuksen 1 mukaista dehydro-oligopeptidiä.

7. Kudoksia ja kasvaimia liuottavat aineet, t u n n e t t u siitä, että ne sisältävät ainakin yhtä patenttivaatimuksen 1 mukaista dehydro-oligopeptidiä.

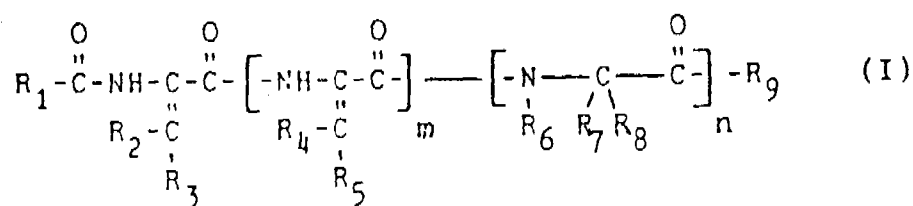
8. Menetelmä kudoksia ja kasvaimia liuottavien aineiden valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että patenttivaatimuksen 1 mukaisia dehydro-oligopeptidejä sekoitetaan neutraalien, myrkyttömien, farmaseuttisesti sopivien kantaja-aineiden kanssa.

9. Menetelmä ihmisissä ja/tai eläimissä olevien kudosten ja/tai kasvaimien liuottamiseksi, t u n n e t t u siitä, että patenttivaatimuksen 1 mukaisia dehydro-oligopeptidejä aplikoidaan ihmisiin tai eläimiin, jotka kärsivät kudosisvaurioista ja/tai kasvaimista.

10. Patenttivaatimuksessa 1) vaadittujen kaavan (I) mukaisen dehydro-oligopeptidien käyttö ihmisissä eläimissä esiintyvien kasvaimien ja/tai kudosisvaurioiden torjumiseksi.

Patentkrav:

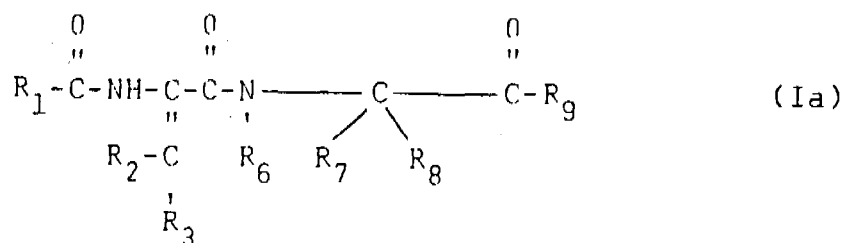
1. Dehydrooligopeptider med den allmänna formeln:



vari R_1 står för en eventuellt substituerad alkyl- eller alkenylgrupp, en eventuellt substituerad arylgrupp, en eventuellt substituerad heterocykel, en eventuellt substituerad aralkyl- resp. aralkenylgrupp eller en karbamoylgrupp, R_2 är en väteatom eller en lägre alkylgrupp, R_3 står för en eventuellt substituerad heterocykel, en eventuellt substituerad arylgrupp, en eventuellt substituerad aralkenyl- resp. aralkylgrupp, en etylgrupp eller för en cykloalkylgrupp, eller R_2 och R_3 bildar tillsammans en cyklopentyliden-, cyklohexyliden-, cyklopentenyliden- eller cyklohexenylidengrupp, R_4 är en väteatom eller står för en lägre alkylgrupp med en eller två kolatomer, R_5 är en substituerad fenylgrupp, en eventuellt substituerad aralkenylgrupp eller en eventuellt substituerad heterocykel, R_6 står för en väteatom eller för en alkylgrupp eller R_6 och R_7 bildar tillsammans en alkylenkedja med tre till fyra kolatomer, R_7 är en substituerad bensylgrupp, en hydroximetyl-, metyltioetyl-, karbamoyletyl-, karboxietylgrupp eller R_7 och R_8 bildar tillsammans en alkylenkedja med fyra till fem kolatomer, R_9 är en hydroxylgrupp eller en aminogrupp, en eventuellt substituerad alkylaminogrupp, en eventuellt substituerad arylaminogrupp, en eventuellt substituerad aralkylaminogrupp, en eventuellt substituerad kvävehaltig heterocykel med fem till sex ringkomponenter och vilken kan innehålla en ytterligare heteroatom, en eventuellt substituerad aralkoxigrupp, en eventuellt substituerad alkoxigrupp, en eventuellt substituerad aryloxigrupp, en eventuellt

substituerad alkyltiogrupp eller en eventuellt substituerad hydrazino-
grupp, m och n står för siffran 0 eller siffran 1, med villkor att
vardera siffran ej samtidigt kan vara 0, och varvid - ifall R_1 står
för en metylgrupp, R_2 står för en väteatom, R_3 står för en fenyl-
grupp, m står för 0, R_6 står för en väteatom, R_9 står för hydroxyl-
gruppen, R_8 står för en väteatom och n står för 1 - kan R_7 ej stå
för 4-hydroxibensylresten; jämte deras fysiologiskt fördragbara salt.

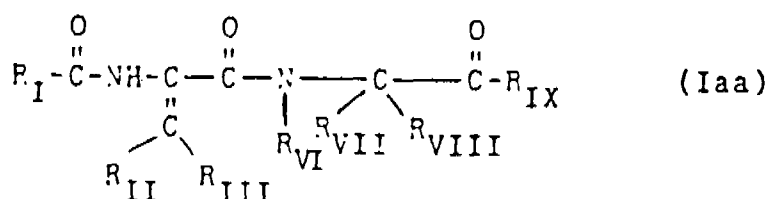
2. Dehydrooligopeptider med den allmänna formeln:



vari R_1 står för en eventuellt substituerad alkylgrupp, en eventuellt
substituerad arylgrupp, en eventuellt substituerad heterocykel, en
eventuellt substituerad aralkyl- resp. aralkenylgrupp eller en kar-
bamoylgrupp, R_2 är en väteatom eller en lägre alkylgrupp, R_3 står
för en eventuellt substituerad heterocykel, en eventuellt substitue-
rad arylgrupp, en eventuellt substituerad aralkenyl- resp. aralkyl-
grupp, en etylgrupp, en cykloalkylgrupp, eller R_2 och R_3 tillsammans
bildar en cyklopentyliden-, cyklohexyliden-, cyklopentenyliden- eller
cyklohexenylidengrupp, R_6 är en väteatom eller en alkylgrupp eller
 R_6 och R_7 bildar tillsammans en alkylkedja med tre till fyra kolato-
mer, R_7 är en substituerad bensylgrupp, en hydroximetyl-, metyltio-
etyl-, karbamoyletyl-, karboxietylgrupp eller R_7 och R_8 bildar till-
sammans en alkylkedja med fyra till fem kolatomer, R_8 är en väte-
atom eller R_8 och R_7 står tillsammans för en alkylkedja med fyra
till fem kolatomer, R_9 står för en hydroxylgrupp eller för en amino-
grupp, en eventuellt substituerad alkylaminogrupp, en eventuellt
substituerad arylaminogrupp, en eventuellt substituerad aralkylamino-
grupp, en eventuellt substituerad kvävehaltig heterocykel med fem
till sex ringkomponenter, och vilken kan innehålla en ytterligare

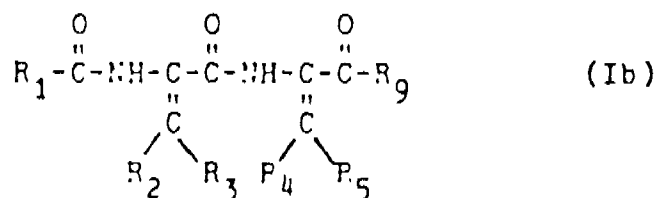
heteroatom, en eventuellt eventuellt substituerad aralkoxigrupp, en eventuellt substituerad alkoxigrupp eller en eventuellt substituerad aryloxigrupp, och varvid, ifall R_1 står för metyl, R_2 för väte, R_3 för fenyl, R_6 för väte, R_8 för väte och R_9 för hydroxyl, resten R_7 ej kan stå för 4-hydroxylbensylresten, jämte deras fysiologiskt fördragbara salt.

3. Dehydrooligopeptider med den allmänna formeln:



vari R_I står för en alkylgrupp med en till fyra kolatomer, fenyl- eller styrylgruppen, R_{II} är en väteatom, R_{III} står för en tienylrest, en furylrest, en cykloalkylrest med fem eller sex kolatomer, R_{IV} är en väteatom, R_{VII} står för 4-hydroxibensylresten, 4-nitrobensylresten, eller 4-klorbensylresten, 2-metylmerkaptetoetylresten eller karboximetylresten, R_{VIII} är en väteatom och R_{IX} står för hydroxylgruppen eller för alkoxigruppen med en till fyra kolatomer, jämte deras fysiologiskt fördragbara salt.

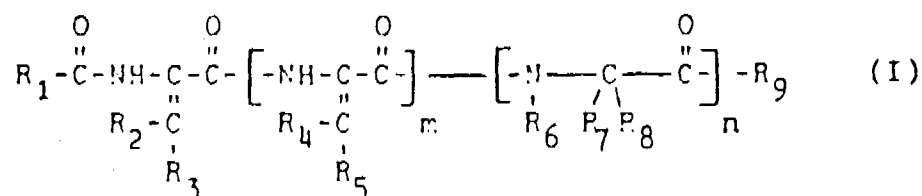
4. Dehydrooligopeptider med den allmänna formeln:



vari R_1 står för en eventuellt substituerad alkylgrupp, en eventuellt substituerad arylgrupp, en eventuellt substituerad heterocykel, en eventuellt substituerad aralkyl- resp. aralkenylgrupp, R_2 är en väteatom eller en lägre alkylgrupp, R_3 står för en eventuellt substituerad heterocykel, en eventuellt substituerad arylgrupp, en even-

tueellt substituerad aralkenyl- resp. aralkylgrupp, en etylgrupp, en cykloalkylgrupp eller R_2 och R_3 bildar tillsammans en cyklopentyliden-, cyklohexyliden, cyklopentenylidengrupp, R_4 är en väteatom eller står för en lägre alkylgrupp med en eller två kolatomer, R_5 är en substituerad fenylgrupp, en eventuellt substituerad aralkenylgrupp eller en eventuellt substituerad heterocykel, och R_9 står för en hydroxylgrupp eller för en aminogrupp, en eventuellt substituerad alkylaminogrupp, en eventuellt substituerad arylaminogrupp, en eventuellt substituerad aralkylaminogrupp, en eventuellt substituerad kvävehaltig heterocykel med fem eller sex ringkomponenter och som kan innehålla en ytterligare heteroatom, en eventuellt substituerad aralkoxigrupp eller en eventuellt substituerad aryloxigrupp, jämte deras fysiologiskt fördragbara salt.

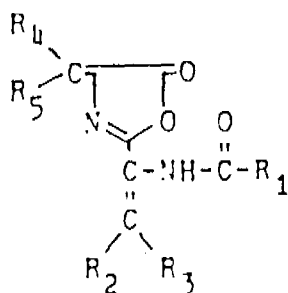
5. Förfarande för framställning av dehydrooligopeptider med den allmänna formeln:



vari R_1 står för en eventuellt substituerad alkyl- eller alkenylgrupp, en eventuellt substituerad arylgrupp, en eventuellt substituerad heterocykel, en eventuellt substituerad aralkyl- resp. aralkenylgrupp eller en karbamoylgrupp, R_2 är en väteatom eller en lägre alkylgrupp, R_3 står för en eventuellt substituerad heterocykel, en eventuellt substituerad arylgrupp, en eventuellt substituerad aralkenyl- resp. aralkylgrupp, en etylgrupp eller för en cykloalkylgrupp, eller R_2 och R_3 bildar tillsammans en cyklopentyliden-, cyklohexyliden-, cyklopentenyliden- eller cyklohexenylidengrupp, R_4 är en väteatom eller står för en lägre alkylgrupp med en eller två kolatomer, R_5 är en substituerad fenylgrupp, en eventuellt substituerad aralkenylgrupp eller en eventuellt substituerad heterocykel, R_6 står för en väteatom eller för en alkylgrupp eller R_6 och R_7 bildar tillsammans en alkylenkedja med tre till fyra kolatomer, R_7 är en substi-

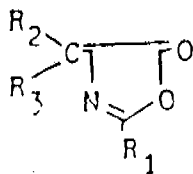
tuerad bensylgrupp, en hydroximetyl-, metyltioetyl-, karbamoyletyl-, karboxietylgrupp eller R_7 och R_8 bildar tillsammans en alkylkedja med fyra till fem kolatomer, R_9 är en hydroxylgrupp eller en aminogrupp en eventuellt substituerad alkylaminogrupp, en eventuellt substituerad arylaminogrupp, en eventuellt substituerad aralkylaminogrupp, en eventuellt substituerad kvävehaltig heterocykel med fem till sex ringkomponenter och vilken kan innehålla en ytterligare heteroatom, en eventuellt substituerad aralkoxigrupp, en eventuellt substituerad alkoxigrupp, en eventuellt substituerad aryloxigrupp, en eventuellt substituerad alkyltiogrupp eller en eventuellt substituerad hydrazinogrupp, m och n står för siffran 0 eller siffran 1, med villkor att vardera siffran ej samtidigt kan vara 0, och varvid - ifall R_1 står för en metylgrupp, R_2 står för en väteatom, R_3 står för en fenylgrupp, m står för 0, R_6 står för en väteatom, R_9 står för hydroxylgruppen, R_8 står för en väteatom och n står för 1 - kan R_7 ej stå för 4-hydroxibensylresten; jämte deras fysiologiskt fördragbara salt, k ä n n e t e c k n a t därav, att man för framställning av

a) föreningar med formeln (I), vari resterna R_1 , R_2 , R_3 , R_4 och R_5 har ovan angivna betydelse, R_9 står för hydroxylgruppen och n står för 0 och m för 1; med i och för sig kända metoder hydrolyserar oxazoloner med den allmänna formeln:

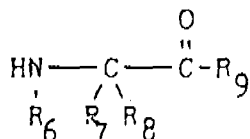


vari R_1 , R_2 , R_3 , R_4 och R_5 har ovan angivna betydelse,

b) eller att man för erhållande av föreningar med den allmänna formeln (I), vari R_1 , R_2 , R_3 , R_6 , R_7 , R_8 och R_9 har ovan angivna betydelse, n står för 1 och m för 0, omsätter oxazoloner med den allmänna formeln:

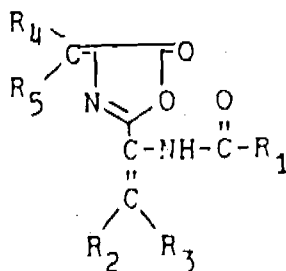


vari R_1 , R_2 och R_3 har ovan angivna betydelse, med föreningar med den allmänna formeln:

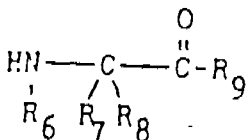


vari R_6 , R_7 , R_8 och R_9 har ovan angivna betydelse,

c) eller att man för erhållande av föreningar med formeln (I),
 vari R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 och R_9 har ovan angivna betydelse och både m och n står för 1;
 omsätter oxaxoloner med den allmänna formeln:



vari resterna R_1 , R_2 , R_3 , R_4 och R_5 har ovan angivna betydelse, med föreningar med den allmänna formeln:



vari R_6 , R_7 , R_8 och R_9 har ovan angivna betydelse, varefter de enligt varianerna a), b) eller c) utvunna slutprodukterna eventuellt isoleras och dessa eventuellt överförs i sina fysiologiskt fördragbara salt med oorganiska eller organiska baser.

6. Läkemedel, k ä n n e t e c k n a t därav, att det innehåller åtminstone en dehydrooligopeptid enligt patentkravet 1.

7. Vävnads och tumörupplösande medel, k ä n n e t e c k n a t därav, att det innehåller åtminstone en dehydrooligopeptid enligt patentkravet 1.

8. Förfarande för framställning av vävnads och tumörupplösande medel, k ä n n e t e c k n a t därav, att man blandar dehydrooligopeptider enligt patentkravet 1 med inerta, giftfria, farmaceutiskt lämpliga bärmaterial.

9. Förfarande för lösande av i människor och/eller djur uppträdande vävnader och/eller tumörer, k ä n n e t e c k n a t därav, att man åt människor eller djur som lider av vävnadsskador och/eller tumörer administrerar dehydrooligopeptider enligt patentkravet 1.

10. Användning av dehydrooligopeptider med formeln (I) i patentkravet 1 vid bekämpande av tumörer och/eller vävnadsskador hos människor och djur.